

Untersuchungen über den Einfluß
psychotroper Pharmaka auf den Umsatz
der biogenen Amine in einzelnen Hirn-
arealen und die spontane lokomotorische
Aktivität der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara v. Stralendorff
aus München

München 1977

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Untersuchungen über den Einfluß
psychotroper Pharmaka auf den Umsatz
der biogenen Amine in einzelnen Hirn-
arealen und die spontane lokomotorische
Aktivität der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara v. Stralendorff
aus München

München 1977



1. Berichterstatter: Prof.Dr.B.Linzen

2. Berichterstatter: Prof.Dr.P.Bruckmoser

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1978

Herrn Prof. Dr. N. Matussek gilt mein Dank für die Überlassung des interessanten Themas, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Unterstützung.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. B. Linzen für die freundliche Bereitschaft, die Arbeit im Fachbereich Biologie zu vertreten, sowie für sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Ferner gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. M. Ackenheil für die methodische Einführung in das Arbeitsgebiet, die anregenden und kritischen Diskussionen und den Beistand bei der Ausarbeitung.

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG	1
B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	13
C. MATERIAL UND METHODEN	15
I. Material	15
1. Tiere	15
2. Chemikalien	15
a. Verabreichte Pharmaka	15
b. Sonstige Chemikalien	18
3. Geräte	19
II. Behandlung der Tiere (Applikation der Drogen - Tötungszeitpunkt)	19
III. Präparation der Gehirne	20
IV. Messung pharmakologischer Parameter	22
1. Katalepsie	22
2. Muskelrelaxation	22
3. Spontane lokomotorische Aktivität	23
4. Basaltemperatur	24
V. Bestimmung des Umsatzes von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin mit Hilfe der Gaschromatographie	25
1. Bestimmung von 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol im Gesamtgehirn	25
a. Extraktion und Umsetzung	25
b. Haltbarkeit der derivatisierten Proben	28
c. Gaschromatographie	29
d. Identifizierung und quantitative Bestimmung	29
2. Bestimmung von Homovanillinsäure und 5-Hydroxy- indolessigsäure in Gehirnteilen und im Gesamtgehirn	31
a. Extraktion und Umsetzung	31
b. Gaschromatographie	34
c. Identifizierung und quantitative Bestimmung	34
VI. Statistik	34

D. ERGEBNISSE	37
I. Pharmakologische Parameter nach einmaliger und wiederholter Gabe	37
1. Katalepsie	37
2. Muskelrelaxation	38
3. Spontane lokomotorische Aktivität	39
4. Körpertemperatur	45
II. Einfluss auf die Metaboliten der Monoamine	47
1. Beeinflussung der 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol-Konzentration im Gesamtgehirn	47
a. 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol nach einmaliger Gabe	47
b. " nach chronischer Gabe	47
2. Beeinflussung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Gesamtgehirn und im Cortex, Striatum und limbischen System	50
a. 5-Hydroxyindolessigsäure nach einmaliger Gabe	50
b. " nach wiederholter Gabe	53
3. Beeinflussung von Homovanillinsäure im Gesamtgehirn und im Cortex, Striatum und limbischen System	53
a. Homovanillinsäure nach einmaliger Gabe	53
b. " nach wiederholter Gabe	55
E. DISKUSSION	62
I. Wirkungen der drei neuentwickelten Substanzen	62
a. Carpipramin	62
b. Sulpirid	63
c. Clozapin	67
II. Unterschiedliche Wirkungen von Clozapin und Haloperidol:	
a. auf den Dopamin-Stoffwechsel im Striatum und im limbischen System	69
b. nach einmaliger und wiederholter Gabe	72
F. ZUSAMMENFASSUNG	77
G. LITERATUR	79

Verwendete Abkürzungen:

CARP	Carpipramin
CLP	Clozapin
DA	Dopamin
ECD	Elektroneneinfang-Detektor
EPM	Extrapiramidal-motorisch
EPMS	Extrapiramidal-Motorisches-System
GLC	Gas-Liquid-Chromatographie
HAL	Haloperidol
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
HVA	Homovanillinsäure
MHPG	4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol
NA	Noradrenalin
PFPA	Pentafluoropropionsäure Anhydrid
SULP	Sulpirid
ZNS	Zentralnervensystem

(Weitere Erklärungen von wenig verwendeten Abkürzungen sind an der jeweiligen Stelle angegeben.)

A. E I N L E I T U N G

Schizophrenie ist eine der häufigsten Geisteskrankheiten. In der Antike vor allem dem Bereich des Philosophisch-psychologischen zugesprochen, wurde sie im Verlauf der Jahrhunderte immer mehr als eine funktionelle Erkrankung des Zentralnervensystems angesehen.

Die Einführung des Chlorpromazins durch DELAY & DENIKER (1952) für die medikamentöse Therapie von Psychosen führte dazu, über den Wirkungsmechanismus von Medikamenten, die Ursachen von Geisteskrankheiten mit Hilfe naturwissenschaftlicher Methoden zu suchen. Unter der Vielzahl der zusätzlich zum Chlorpromazin entwickelten psychotropen Pharmaka erwiesen sich die Neuroleptika (DELAY & DENIKER 1957, ARNOLD et al. 1970) als wirksam bei der Behandlung schizophrener Symptome. Neuroleptika beeinflussen den Stoffwechsel biogener Monoamine - besonders der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin - im Gehirn (Zusfsg. VAN PRAAG 1975).

Die biogenen Amine dienen im ZNS neben verschiedenen anderen Substanzen wie Acetylcholin und gamma-Aminobuttersäure der Übertragung von Nervenerregungen. Diese Übertragung hat man sich vereinfacht folgendermaßen vorzustellen (Abb.1): Eine Depolarisation (1) führt zu einer Ca^{++} -Ionen abhängigen Freisetzung von Transmittern aus den synaptischen Vesikeln durch Exocytose (2) oder durch einen anderen, noch ungeklärten, Mechanismus (3). Die freigesetzten Transmitter verbinden sich mit einem, für jede Transmittersubstanz spezifischen, Rezeptor an der postsynaptischen Membran (4). Auf diese Weise wird, unter Umständen

durch einen weiteren Überträger (cycl. AMP) (5), das Signal (6) weitergegeben. Anschließend werden die Transmitter entweder von der Präsynapse wieder aufgenommen (7), oder enzymatisch abgebaut (8).

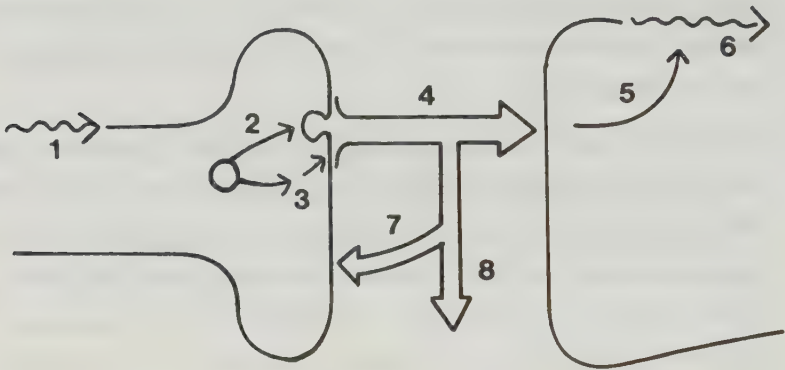


Abb. 1: Schema der chemischen Übertragung eines Nervenimpulses nach AGRANOFF (1975). Erklärungen im Text.

Da die Monoamine also bei der Übertragung von Nervenenerregungen eine entscheidende Rolle spielen, soll zum besseren Verständnis kurz auf die Hauptwege im Gehirnmotabolismus von NA und DA (Abb.2) und von Serotonin (Abb.3) eingegangen werden. Der Aufbau der Katecholamine (Zusfsg.: BLASCHKO 1973) geht von der Aminosäure Tyrosin aus. Im Gehirn wird Tyrosin durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zu L-DOPA hydroxyliert. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion (LEVITT et al.1965). Die Decarboxylierung zu Dopamin erfolgt durch die L-DOPA-Decarboxylase. Das auf diese Weise gebildete DA wird in den dopaminergen Neuronen in Vesikeln gespeichert, bis es dann für die Übertragung freigesetzt wird. In noradrenergen Neuronen hingegen wird das DA mit Hilfe des Enzyms Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) weiter

zum NA umgesetzt (KAUFMAN & FRIEDMAN 1965), gespeichert und freigesetzt. Die Katecholamine werden hauptsächlich unter Desaminierung, Methylierung und Oxydation abgebaut (Abb.2). Die Desaminierung wird durch die Monoamin-Oxydase (MAO) katalysiert, die in der Zelle in den Mitochondrien lokalisiert ist. Die Methylierung bewirkt das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT), das im synaptischen Spalt vorkommt. Die Aldehyd-Oxydase (AO) ist am oxydativen Schritt beteiligt. Dabei entsteht aus DA die Homovanillinsäure und aus NA die Vanillinmandelsäure (VMA). Wichtigster Endmetabolit des NA im Gehirn ist aber 4-Hydroxy-3-methoxy-phenylglycol (MHPG) (SCHANBERG et al. 1968 a, 1968 b). MHPG entsteht durch Reduktion des nach der Desaminierung entstandenen Aldehyds. Im Gehirn der Ratte und des Menschen liegt das gebildete MHPG als Sulphat vor (SHARMAN 1969).

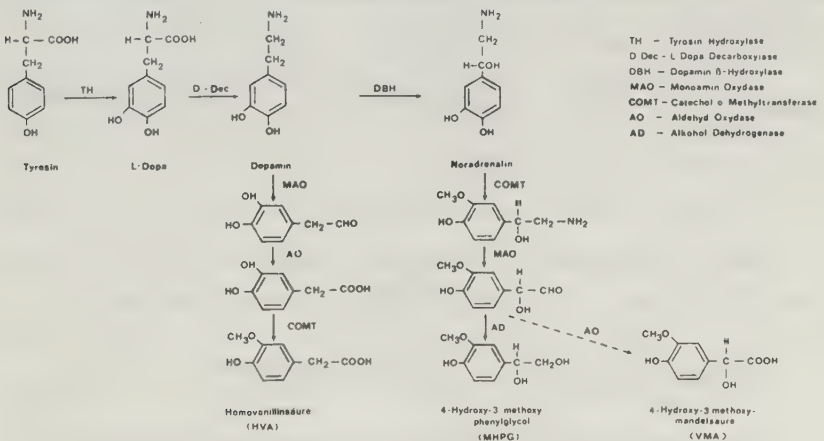


Abb. 2: Hauptwege im Gehirnmetabolismus von Noradrenalin und Dopamin.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) wird aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert (Abb.3). Tryptophan kommt in freier und gebundener Form im Blut vor. Nur das freie Tryptophan, das mengenmäßig eng begrenzt ist, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren. Durch das Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TH) entsteht 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (UDENFRIEND & TITUS 1955, GAL et al. 1966, 1970). Der nächste Reaktionsschritt, die Decarboxylierung zum Serotonin, verläuft sehr viel rascher als der vorhergehende, so daß 5-HTP nur in sehr geringen Mengen im Gehirn vorkommt (MOIR 1968). Nach der Freisetzung wird Serotonin durch das Enzym Monoaminoxydase (MAO) desaminiert und oxydiert. Dabei entsteht im Gehirn vornehmlich 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA).

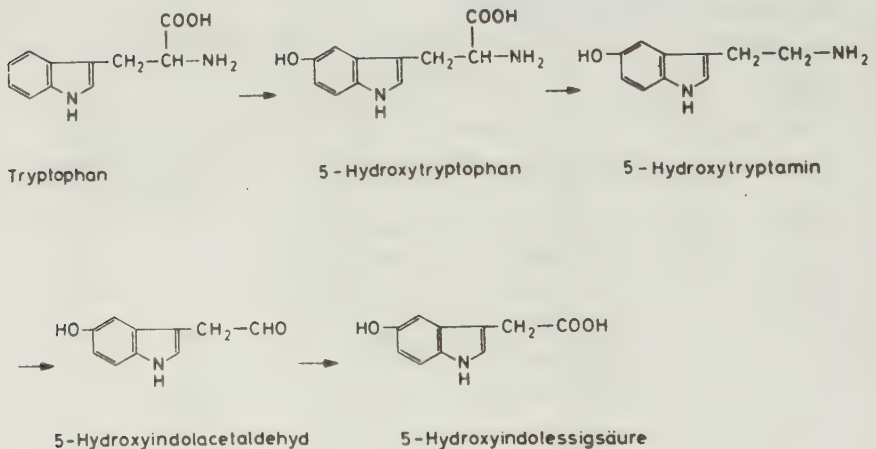


Abb. 3: Biosynthese und Abbau von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) im ZNS

Die biogenen Amine können mit der Falck-Hillarp-Technik (FALCK 1962, FALCK et al. 1962), einer Fluoreszenz-Histochemischen Methode, so verändert werden, daß sie durch ihre unterschiedliche Fluoreszenz lichtmikroskopisch zu unterscheiden sind. Arbeitsgruppen um UNGERSTEDT ordneten mit dieser Methode spezifischen Neuronensystemen in einzelnen Hirnarealen jeweils eine Transmittersubstanz zu (ANDEN et al. 1966, FUXE et al. 1968, 1970 a, 1970 b).

Noradrenerge Nervenendigungen befinden sich vorwiegend im Bereich des Neocortex und einem Teil des limbischen Systems (Thalamus, Hypothalamus und limbisches Vorhirn). Ihren Ursprung finden sie in den Gehirnteilen Pons und Medulla oblongata (Abb.4). Dopaminerge Nervenendigungen, deren Zellkörper im Mesencephalon liegen, befinden sich vor allem im Striatum, wobei sich 70 - 80 % des im gesamten Gehirn vorkommenden DA (BERTLER & ROSENGREN 1959, FUXE & ANDEN 1966) hier konzentrieren. Aber auch im limbischen System und, nach neuesten Untersuchungen, im Cortex (nicht abgebildet) läßt sich DA nachweisen (THIERRY et al. 1973 a, 1973 b, GESSA et al. 1974, HÖKFELT et al. 1974). Serotonerge Neuronen sind in allen Gehirnregionen in unterschiedlicher Dichte vorhanden, insbesondere im Striatum und Hypothalamus/Thalamus. Ihr Ursprung liegt hauptsächlich in den Raphe-Kernen. Einige Zellkörper befinden sich auch in Pons und Mesencephalon.

Pharmakologische und klinisch-biochemische Befunde sprechen für einen Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel der biogenen Amine und dem Auftreten von Geisteskrankheiten. So wird zum

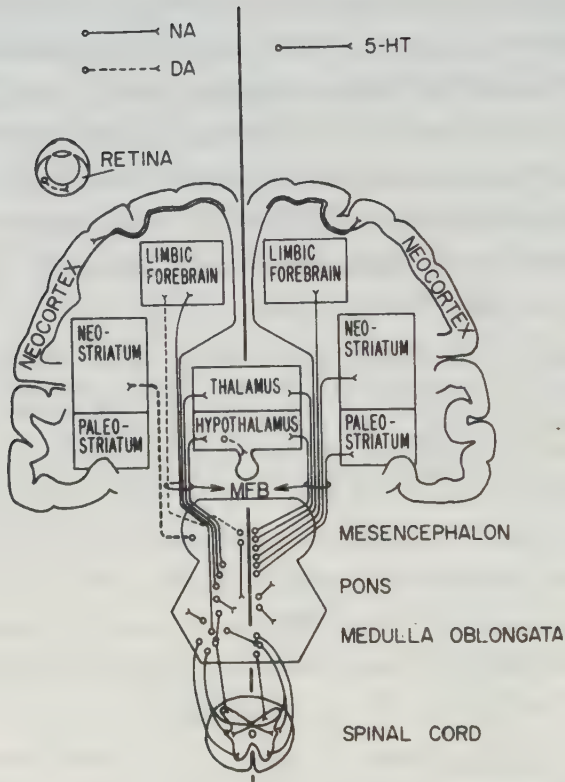


Abb. 4: Schematische, stark vereinfachte Darstellung der noradrenergen, dopaminergen und serotonergen Nervenbahnen im ZNS (nach ANDEN et al. 1966).

Beispiel die Entstehung manisch depressiver Psychosen auf eine Störung des NA- und 5-HT-Metabolismus zurückgeführt (Übersicht: MATUSSEK 1969 und 1972). Auch bei der Erscheinung der Schizophrenie vermutet man eine Störung im Stoffwechsel der biogenen Amine. Als mögliche Ursachen werden zur Zeit hauptsächlich

drei Theorien diskutiert:

1. WISE & STEIN halten eine Schädigung von NA-Neuronen für möglich (STEIN 1971). Sie fanden in post-mortem Untersuchungen an Gehirnen von Schizophrenen eine deutliche Erniedrigung des Dopamin- β -Hydroxylase-Gehalts gegenüber Normalpersonen (WISE & STEIN 1973). Diese Ergebnisse konnten von WYATT et al. (1975) nicht bestätigt werden.
2. Die Transmethylierungshypothese: diese geht von der Annahme aus, daß im Körper abnorme, psychotogene Methylierungsprodukte des Aminstoffwechsels (Bufotenin, N-Methyltryptamin etc.) gebildet werden, die zum Auftreten schizophrener Symptome führen. Diese Produkte konnten meist nicht sicher nachgewiesen werden, so auch das von FRIEDHOFF & VAN WINKLE (1962) beschriebene Vorkommen von Dimethoxyphenyläthylamin (DMPEA), einem möglichen Oxymethylierungsprodukt des DA-Metabolismus bei Schizophrenen. (Zusfsg. WYATT et al. 1971).
3. Die dritte These wird als Dopamin-Theorie der Schizophrenie bezeichnet (MATTHYSSE 1973). Auf Grund vieler positiver Untersuchungsergebnisse, die im folgenden aufgeführt werden, hat sie inzwischen einen hohen Wahrscheinlichkeitsgrad erlangt.

So wirken Neuroleptika auf die Katecholamine (CARLSSON & LINDQUIST 1963, Zusfsg. PLETSCHER 1973) und in besonderem Maße auf das dopaminerge System ein. Sie führen zu einem erhöhten Umsatz von DA, der unter anderem dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Konzentration von HVA, dem Endmetaboliten von

DA im Gehirn ansteigt (CARLSSON & LINDQUIST 1963, ANDEN et al. 1964, PLETSCHER et al. 1967, O'KEEFE et al. 1970, ANDEN et al. 1970). Diese Erscheinung wird auf eine Blockade der postsynaptischen DA-Rezeptoren durch das Medikament zurückgeführt (NYBACK & SEDVALL 1968, HORN & SNYDER 1971, MATTHYSSE 1973, SNYDER 1974). Ein daraus resultierender kompensatorischer Feedback-Mechanismus führt, wie angenommen wird, zu einem gesteigerten Impulsfluß in der Präsynapse. Dadurch wird Tyrosin-Hydroxylase aktiviert, die dann vermehrt DA produziert (KEHR et al. 1972). Mit diesem positiven kompensatorischen Feedback-Mechanismus im Einklang sind die Ergebnisse von AGHAJANIAN & BUNNEY (1973), die nach Gabe von DA-Rezeptorblockern (Haloperidol und Clozapin) eine erhöhte Feuerungsrate dopaminergischer Neurone fanden. Ein direkter neurophysiologischer Beweis für die Blockade von DA-Rezeptoren durch Neuroleptika wurde von HEISS & HOYER (1974) erbracht. In Ganglienzellen von *Aplysia* blockierte Haloperidol hyperpolarisierende und depolarisierende Antworten auf mikro-elektrophoretisch appliziertes DA.

Neuere Arbeiten zeigen, daß Neuroleptika einen hemmenden Einfluß auf die DA-sensitive Adenylatcyclase im ZNS ausüben. Die Adenylatcyclase wird als potentieller DA-Rezeptor im postsynaptischen Bereich angesehen (KEBABIAN et al. 1972, HORN et al. 1974, CLEMENT-CORMIER et al. 1974, 1975, KAROBATH & LEITICH 1974, KAROBATH 1975).

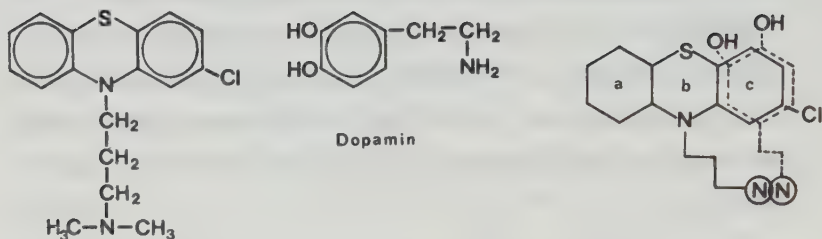
Ein weiterer wesentlicher Baustein zur Entstehung der DA-Hypothese der Schizophrenie ist in der Wirkung von Amphetamin

zu sehen. In hohen Dosen verabreicht, ruft Amphetamin bei Gesunden eine Psychose hervor, die klinisch nicht von einer akuten paranoiden Schizophrenie zu unterscheiden ist (CONNELL 1958). In geringeren Dosen führt das Stimulans zu einer Verstärkung der Symptome Schizophrener (JANOWSKY et al. 1973, PRESTON-WEST 1974). KETY (1959) schlug deshalb vor, die Amphetaminpsychose als ein Modell für die Schizophrenie anzusehen.

Der biochemische Wirkungsmechanismus des Amphetamins beruht auf einer vermehrten Freisetzung der Katecholamine aus den Synapsen und einer Hemmung der Wiederaufnahme in die Nervenendigung. Amphetamin führt so zu einem erhöhten Angebot von NA und DA am Rezeptor. ANGRIST et al. (1971) fanden durch Untersuchungen der zwei Stereoisomeren des Amphetamins, daß zur Entstehung der psychotischen Wirkung die Beeinflussung des dopaminergen Systems eine Rolle spielt. Die hier vorliegende Hyperaktivität der dopaminergen Neuronen kann durch Gabe von Neuroleptika, also durch rezeptorblockierende Pharmaka, gehemmt werden.

Die Fähigkeit von Neuroleptika, DA-Rezeptoren zu besetzen, wurde mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen verschiedener antipsychotischer Substanzen überprüft (HORN & SNYDER 1971, FEINBERG & SNYDER 1975, SHEPPARD & BURGHARDT 1974, HORN et al. 1975). Mit Hilfe dieser Methode kann die genaue räumliche Molekülstruktur, z.B. vom DA und den fraglichen Substanzen, ermittelt werden. Wie aus der Abb. 5 ersichtlich, zeigt sich eine weitgehende räumliche Übereinstimmung des DA-Moleküls mit einem Teil des gut antipsychotisch wirksamen Chlor-

promazins.



Chlorpromazin

Abb.5: Chlorpromazin und Dopamin in herkömmlicher Schreibweise im Vergleich mit ihrer Konformation nach Röntgenstrukturanalyse. Die Seitenkette des Chlorpromazin wird vom Cl-Atom des Ringes c angezogen. So bildet der Ring c mit dem Endstück der Seitenkette eine dem Dopamin ähnliche Molekülstruktur. Auf diese Weise wird eine notwendige Voraussetzung zur Rezeptorblockade erfüllt (in Anlehnung an HORN & SNYDER 1971).

Neben der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika kommt es zur Entstehung extrapyramidalen Störungen, in Form eines Parkinson-Syndroms (VAN ROSSUM et al. 1970). Die therapeutische Wirksamkeit des Medikaments ist mit der Ausprägung der motorischen Störung signifikant positiv korreliert (HIPPIUS 1970). Als Ursache des Morbus Parkinson wird allgemein eine Verringerung des DA-Gehalts im Striatum angenommen (Zusfsg. HORNYKIEWICZ 1966). Der durch Neuroleptika verursachte Parkinsonismus kommt durch die Blockierung der DA-Rezeptoren im Striatum, dem Sitz des extrapyramidal-motorischen Zentrums, zustande (ANDEN et al. 1970). Ein Äquivalent zu den EPM-Stö-

rungen beim Menschen ist im Tierversuch die Katalepsie (TAESCHLER et al. 1960, JANSSEN et al. 1965, RANDRUP & MUNKVAD 1965). Darunter versteht man ein unnatürliches Verharren in einer aufgezwungenen Haltung, ohne Spontanbewegungen.

Katecholaminerge Systeme spielen auch eine Rolle bei der Regulierung der motorischen Aktivität. Eine erhöhte Konzentration der Katecholamine am Rezeptor bedeutet eine Steigerung der Aktivität, wohingegen eine Blockade der katecholaminergen Systeme, wie sie nach Gabe von Neuroleptika entsteht, eine Verringerung der motorischen Aktivität bewirkt (VAN PRAAG 1975). Doch ist bisher nicht bekannt, welche Funktion dem DA und NA hier im einzelnen zukommt. Fest steht nur, daß Neuroleptika durch ihren spezifischen Einfluß auf die Katecholamine sedierend wirken.

Vor der Entdeckung des Clozapins zeigten die damals bekannten Neuroleptika, wie oben ausgeführt, neben ihrer antipsychotischen Wirkung, immer Störungen am extrapyramidal-motorischen System bzw. Katalepsie im Tierversuch. Diese Erscheinung der Katalepsie dient, neben dem Amphetamin-Antagonismus und der Hemmung des bedingten Fluchtreflexes, zur Erkennung der Neuroleptika beim pharmakologischen Test neuer antipsychotischer Substanzen (STILLE 1969). Die Einführung von Clozapin in die klinische Forschung (GROSS & LANGNER 1966), stellte die zum Lehrsatz gewordene enge Verknüpfung antipsychotischer Wirksamkeit mit EPM-Störungen bzw. kataleptischen Eigenschaften in Frage. BERZEWSKI et al. (1969) sowie ANGST et al.

(1971) bescheinigen dem Clozapin eine gute antipsychotische Wirkung, ohne Beobachtung extrapyramidalen Nebeneffekte. Im Tierversuch entsteht dementsprechend keine Katalepsie (STILLE et al. 1971). Der DA-Stoffwechsel wird nach Clozapin-Gabe, ebenso wie bei den Neuroleptika im engeren Sinn, beeinflußt. So wird der Umsatz des DA erhöht (BARTHOLINI et al. 1972) und es tritt eine Blockierung der DA-sensitiven-Adenylatcyclase auf (KAROBATH & LEITICH 1974, CLEMENT-CORMIER et al. 1974).

Klinische Erfahrungen zeigten, daß mehrere Behandlungstage notwendig sind, um eine antipsychotische Wirkung der Neuroleptika bei den Patienten zu erreichen. Auch EPM-Störungen treten im allgemeinen erst einige Tage nach Behandlungsbeginn auf (AYD 1961). Andere Nebenerscheinungen (wie Müdigkeit, Sedation etc.) verschwinden dagegen nach 1 - 3 Wochen (HAASE & JANSSEN 1965). Ähnliche Unterschiede findet man auch bei pharmakologischen Parametern von Tierversuchen. So nehmen Katalepsie und Anti-Apomorphin-Aktivität bei wiederholter Verabreichung von Neuroleptika gegenüber einmaliger Gabe ab (ASPER et al. 1973). Ebenso verhalten sich die Erscheinungen der Hypothermie und Sedation (JULOU et al. 1967).

Kenntnisse beim Tier über die Langzeitwirkung von Neuroleptika auf den Stoffwechsel der biogenen Amine lagen zu Beginn der hier durchgeführten Untersuchungen nicht vor. Sie wären aber nötig, um eine Korrelation der antipsychotischen klinischen Wirkung mit biochemischen Veränderungen im Gehirnstoffwechsel herstellen zu können.

B: P R O B L E M S T E L L U N G U N D Z I E L

D E R A R B E I T

In dieser Arbeit soll nach Unterschieden im Gehirnstoffwechsel der biogenen Amine bei Verabreichung eines klassischen kataleptogenen Neuroleptikums, dem Haloperidol (JANSSEN 1961, 1967) im Vergleich mit nicht kataleptisierzeugenden antipsychotisch wirkenden Substanzen, dem Clozapin (GROSS & LANGNER 1966), dem neuentwickelten Sulpirid (BORENSTEIN et al. 1969, HAASE et al. 1974) und mit Carpipramin (NAKANISHI 1968) gesucht werden.

Solche Untersuchungen wurden bisher nur am Gesamthirn, nicht aber in bestimmten Hirnarealen einzelner Ratten gemacht. Es galt also zunächst eine sensitive Methode zur Bestimmung von HVA, MHPG und 5-HIAA, den wichtigsten Endmetaboliten von DA, NA und Serotonin, in kleinsten Gewebemengen zu entwickeln. Hierzu sollte die GLC mit ECD zur selektiven Messung halogenierter Substanzen als hochempfindliche Bestimmungsmethode speziell auf die Fragestellung angewandt und entsprechend modifiziert werden.

Die Änderungen im Gehirnstoffwechsel von DA, sowie NA und 5-HT in den Gehirnarealen Cortex, Striatum und limbisches System, sollten zusätzlich zum Verhalten der Tiere, insbesondere der Erscheinung der Katalepsie und der spontanen lokomotorischen Aktivität, in Beziehung gesetzt werden. Durch den Vergleich der Wirkung klassischer Neuroleptika mit solchen ohne kataleptischen Eigenschaften auf die biogenen Amine im ZNS, besteht die Möglichkeit, den Wirkungsmechanis-

mus der Neuroleptika, insbesondere des Clozapin weiter aufzuklären. Auf diese Weise könnte man einer der Schizophrenie eventuell zugrundeliegenden Stoffwechselstörung einen Schritt näher kommen.

Ein zweiter Schwerpunkt der Arbeit ist die Untersuchung der unterschiedlichen Beeinflussung des Verhaltens und der biogenen Amine im Gehirn nach einmaliger gegenüber wiederholter Verabreichung der Substanzen, da sich in der Klinik eine antipsychotische Wirkung an Patienten erst nach längerer Applikation der Medikamente zeigt.

C. MATERIAL UND METHODEN

C I. MATERIAL

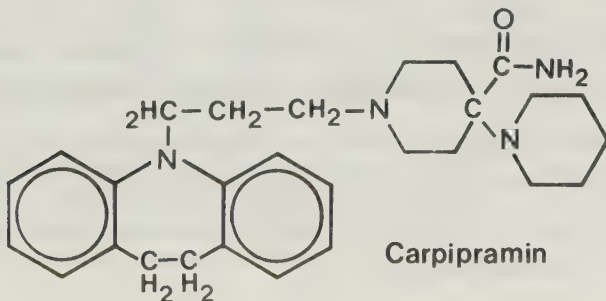
C I 1. Tiere

Als Versuchstiere dienten männliche Sprague-Dawley Ratten (200 $\pm$ 20 g), die von der Firma Willi Gassner, Sulzfeld, 2 - 3 Tage vor Versuchsbeginn bezogen wurden. Es wurden jeweils fünf Tiere in einem Käfig (25 x 40 x 15 cm) unter natürlichen Lichtbedingungen gehalten, wobei sie Futter und Wasser ad libitum erhielten.

C I 2. Chemikalien

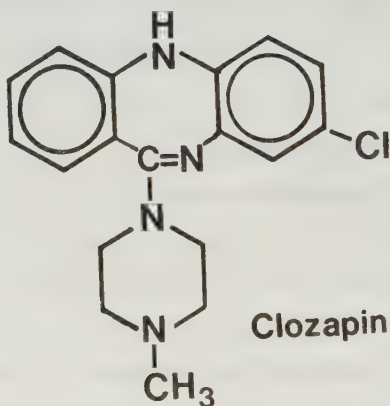
C I 2 a. Verabreichte Pharmaka

CARPIPRAMIN: Seine Molekülstruktur baut auf dem Grundringgerüst der trizyklischen Antidepressiva und einer Seitenkette der Butyrophenone auf. Chemisch handelt es sich um 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenz(bf)azepin-5-yl)-propyl-1-(1,4-bipiperidin)-4-carbonsäureamididihydrochlorid-Monohydrat mit der Strukturformel:



Carpipramin wird von der Firma Tropon/Köln hergestellt. Es wurde als Reinsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung den Tieren verabreicht.

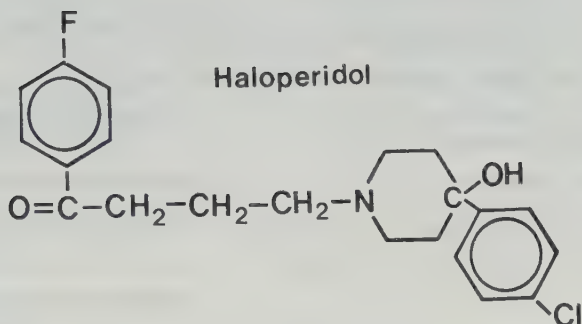
CLOZAPIN: Eine trizyklische Substanz, die zur Klasse der Dibenzo-epine gehört. 8-chlor-11(4-methyl-1-piperazinyl) 5-H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepin (Clozapin) hat folgende Struktur:



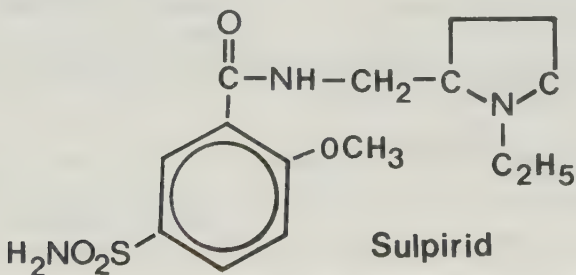
Clozapin

Clozapin wurde in Form der handelsüblichen Ampulle LEPONEX^R (25 mg/ml) der Firma Wander AG / Schweiz verwendet.

HALOPERIDOL:^R Ein zur Klasse der Butyrophenone gehörendes Neuroleptikum (4-fluor-4-(4-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl)-butyrophenon). Verwendet wurden die handelsüblichen Ampullen der Firma Janssen/Düsseldorf.



SULPIRID: Eine Substanz, die keiner der schon in der Therapie verwendeten Psychopharmakagruppen angehört. Es handelt sich um ein substituiertes Benzamid folgender Zusammensetzung und Struktur: N-((1-äthyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamid.



Sulpirid wird unter dem Handelsnamen DOGMATIL^R von der Chem. Fabrik Schürholz GmbH/Köln hergestellt. Die Reinsubstanz wurde in physiologischer Kochsalzlösung appliziert.

C I 2 b. Sonstige Chemikalien

Alle verwendeten Chemikalien waren von p.a.-Qualität. Sie wurden von MERCK bezogen, mit Ausnahme von:

8-Glucuronidase/Arylsulfatase (aus <i>Helix pomatia</i>)	BOEHRINGER / Mannheim
MHPG (Piperazinsalz)	CALBIOCHEM./Los Angeles
HVA	ROTH / Karlsruhe
5-HIAA	
PFFA	PIERCE CHEM./Rockford,
HFIP	Ill. U. S. A.
¹⁴ C MHPG	CEA, Departement des
³ H HVA	Radioelements/Gif- sur- Yvette, France
Al ₂ O ₃ neutral, Aktivität 1	JCN Pharmaceut. GmbH & Co./Eschwege
3 % OV 17 auf Chromosorb W-AW-DMCS 80-100	HEWLETT - PACKARD / Böblingen
1 % OV 17 auf Chromosorb W-AW-DMCS 80-100	
3 % SE 30 auf Chromosorb W-AW-DMCS 80-100	
Helium	LINDE / München
Argon/Methan (90:10)	

C I 3. Geräte

Zur Messung der lokomotorischen Aktivität:

- Animex Typ S und O AB FARAD / Schweden
- Sodeco-Drucker

Für die Gaschromatographie:

- Gaschromatograph HP 7600 A HEWLETT - PACKARD /
Integrator 3370 B und Teletype Böblingen
- Gaschromatograph HP 5710 A
Integrator u. Schreiber 3380 A
- Automatischer Probengeber

Beide Gaschromatographen sind mit einem ECD ⁶³Ni ausgerüstet. Verwendet wurden Glassäulen von 1 m Länge und einem Innendurchmesser von 0,4 cm.

Sonstige Geräte:

- Scintillationszähler INTERTECHNIQUE/France
- Zentrifuge J 21 + Rotor JA 20/21 BECKMANN/München

C II. BEHANDLUNG DER TIERE - Applikation der Drogen, Tötungszeitpunkt -

Die antipsychotisch wirksamen Substanzen wurden den Ratten akut und chronisch (tägliche Gabe in einem Zeitraum von 10 - 14 Tagen) verabreicht. Clozapin und Haloperidol wurden i.p. injiziert, Carpipramin und Sulpirid mit Hilfe einer Schlundsonde p.o. gegeben. Den Kontrolltieren wurde NaCl p.o. und i.p. appliziert. Es war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen, so daß die unterschiedlichen Applikationen verglichen werden können. Die verwendeten Do-

sen betrugen für Clozapin 30 und 50 mg/kg, für Haloperidol 5 mg/kg, für Carpipramin 50 mg/kg und für Sulpirid 100 mg/kg. Die angewandten Dosierungsverhältnisse zwischen den einzelnen Substanzen entsprechen denjenigen, die klinisch antipsychotisch wirksam sind (GROSS & LANGNER 1966, ATHEN et al. 1975, BORENSTEIN et al. 1969). Den Kontrolltieren wurde 1 ml physiologische Kochsalzlösung teils p.o., teils i.p. verabreicht. Die Drogen wurden, bei einmaliger Gabe, mittags zwischen 12 Uhr und 14 Uhr appliziert, bei chronischer Gabe zwischen 17 Uhr und 18 Uhr (zu Beginn der Aktivitätsphase). Die Tötung der Tiere erfolgte 2 Stunden nach der letzten Verabreichung des Pharmakons durch Dekapitation. Das Gesamthirn wurde sofort herauspräpariert und bei -40° C bis zur Bestimmung aufbewahrt.

C III. PRÄPARATION DER GEHIRNE

Die bei -40° C eingefrorenen Gehirne wurden langsam aufgetaut und auf Eis wie folgt präpariert (nach RAAB 1974): Nach Entfernen des Rhombencephalons (Pons, Cerebellum, Medulla oblongata) wurden die beiden Hälften des Cortex mit einem Spatel dorsal auseinandergezogen, bis zum Sichtbarwerden des Corpus Callosum. Dann durchtrennte man die Verbindungen von Hippocampus und Amygdala zu Septum und Thalamus und präparierte Hippocampus und Amygdala ab. Die

aufgeklappten Cortex-Hälften wurden entlang dem Corpus Striatum und Septum abgetrennt. Nach Entfernung des Striatums bleibt noch ein Rest, der Septum, Hypothalamus, Thalamus und Bulbus olfactorius enthält. Zusammen mit Hippocampus und Amygdala wurde dieses Teil als limbisches System bezeichnet.

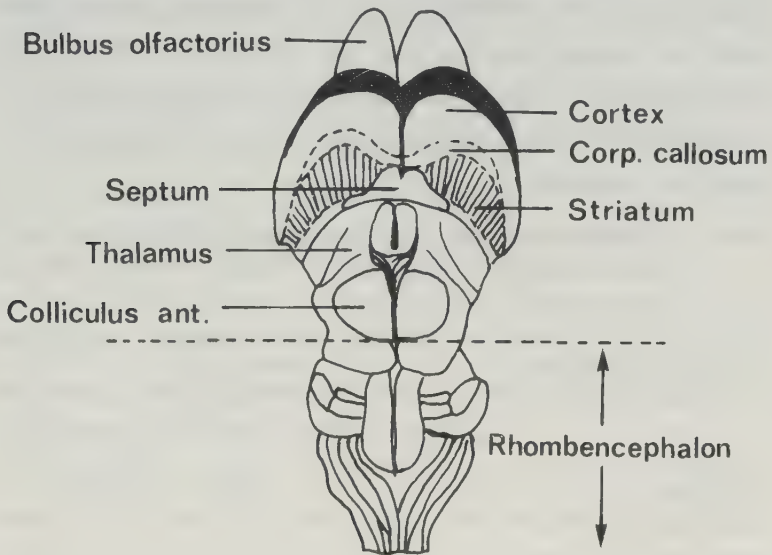


Abb. 7: Rattenhirn, dorsale Ansicht. Cortex und Striatum sind sagittal angeschnitten und teilweise entfernt. (Zeichnung nach ZEMAN 1963 verändert)

C IV. MESSUNG PHARMAKOLOGISCHER PARAMETER

C IV 1. Katalepsie

Die Katalepsie wurde nach der Methode von TAESCHLER & CERLETTI (1960) gemessen. Beim akuten Versuch geschah dies 1,5 Stunden nach Verabreichung der Drogen; bei wiederholter Gabe (12 Tage) jeden zweiten Tag 1 - 2 Stunden nach Drogenapplikation. Eine Vorderpfote des zu testenden Tieres wurde dabei auf einen Klotz von 8 cm Höhe gesetzt. Die Zeit, welche die Ratte in dieser unnatürlichen Stellung verharrte, wurde gemessen und entsprechend einem Bewertungsschema (Tab. 1) beurteilt.

Tab. 1: Bewertungssystem zur Bestimmung der Intensität der Katalepsie (in Anlehnung an COSTALL & NAYLOR 1974.)

Katalepsiezeit (sek.)	Bewertung
0 - 10	0
11 - 30	1
31 - 60	2
61 - 120	3
über 120	4

C IV 2. Muskelrelaxation

Die nach Clozapin-Gabe auftretende Muskeler schlaffung wurde, je nach dem Grad ihrer Ausprägung, nach einem Schema beurteilt (Tab. 2).

Tab. 2: Bewertungssystem zur Bestimmung der Ausprägung
der Muskelrelaxation

Art der Relaxation	Bewertung
normal (wie Kontrolltiere)	0
leicht	1
mittel	2
stark	3

C IV 3. Lokomotorische Aktivität

Der Einfluß der Drogen auf die spontane lokomotorische Aktivität (Def. ASCHOFF 1962) wurde 12 bis 14 Tage lang, bei natürlichen Lichtbedingungen, mit zwei Animex-Bewegungsmessern untersucht (SVENSSON & THIEME 1969).

In diesem Gerät sind eine Anzahl von Induktionsspulen über einer Fläche verteilt, die so groß ist wie der Käfig für die Tiere. Jedesmal, wenn eine Ratte (es sind zwei in einem Käfig) sich bewegt, entsteht durch Induktion ein Impuls.

Die Anzahl der Impulse wird summiert und stündlich von einem Schreiber ausgedruckt.

Die Versuche wurden in einem ruhigen, störungsfreien Raum durchgeführt. Vor Beginn des Versuches wurden die Apparate mechanisch überprüft und auf gleiche Empfindlichkeit eingestellt. Die unbehandelten Tiere hielten sich 3 Tage

lang vor dem Versuch zur Eingewöhnung im Raum auf. Die Pharmaka wurden jeden Tag um 18 Uhr verabreicht. Auf ein Gerät kamen die mit Medikamenten versehenen Tiere, auf das andere die Kontrolltiere (Kontrollen). Um mehr Untersuchungen durchführen zu können, wurden die gleichen Tiere (abwechselnd drei Gruppen) nur jeden dritten Tag für 24 Stunden auf das Animex-Gerät gesetzt.

Die stündlich ausgedruckten Werte der Bewegungsintensität wurden, nach Bildung des Mittelwertes aus den Ergebnissen der einzelnen Versuche, nach folgendem Schema als gleitender Mittelwert korrigiert (HUBER 1975): Zum Wert für zum Beispiel 10 Uhr wurden die Werte für 8, 9, 11 und 12 Uhr hinzugezählt und das Ergebnis durch fünf geteilt. Der so entstandene Wert wurde in der Kurve aufgetragen. Die Anzahl der Impulse in der ersten Stunde nach und vor der Injektion blieben unverändert. Beim zweiten und vorletzten Wert eines 24-Stunden-Profils wird nur eine Dreiergruppe gebildet und durch drei geteilt.

C IV 4. Körpertemperatur

Die Messung der Basaltemperatur erfolgte rektal mit einem elektrischen Thermometer. Es wurde etwa eine Minute lang bis zum Maximalausschlag gemessen, wobei die Reihenfolge Kontrolltier zu behandeltem Tier alternierte, um einen systematischen Fehler zu vermeiden. Die Ausgangstemperatur

(unbehandelte Tiere) wurde um 9 Uhr abgenommen, die folgenden Messungen wurden stündlich durchgeführt. Beim chronischen Versuch fanden die Messungen zu gleichen Zeiten am 1., 5. und 10. Tag der Behandlung statt.

C V. GASCHROMATOGRAPHISCHE BESTIMMUNG VON MHPG, HVA
UND 5-HIAA

C V 1. Bestimmung von MHPG (in Anlehnung an BRAESTRUP
1973 a, 1973 b)

C V 1a. Extraktion und Umsetzung (Übersicht Abb. 8 a)

Das Gehirn (ohne Rhombencephalon) $1,4 \pm 0,1$ g wurde in der Kälte mit einem Potter-Elvehjem-Homogenisator in 4,1 ml 0,5 n Essigsäure - die 2 mg Ascorbinsäure und 4 mg EDTA enthielt - und 4 ml 0,5 n NaOH homogenisiert (1300 U/Min.). 20 Minuten später wurde das Homogenat 10 Minuten bei 18.000 g zentrifugiert. Für alle Zentrifugierarbeiten, die bei einer Geschwindigkeit von 18.000 g und höher ausgeführt wurden, wurde eine Kühlzentrifuge mit einer Temperatureinstellung von 5° C verwendet.

Der Überstand wurde auf pH 5,6 - 5,7 eingestellt und zur Abspaltung des Sulfats vom $\text{MHPG} \cdot \text{SO}_4$ mit 50 μl β -Glucuronidase 16 - 18 Stunden bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wurde den eisgekühlten Proben 0,3 ml 70 % PClO_4 zugefügt, so daß man eine Endkonzentration von etwa 0,4 n PClO_4 erhielt. 20 Minuten später trennte man die gefällten Proteine durch Zentrifugation (5 Min./18.000 g) ab und neutralisier-

te den Überstand mit 1 ml 3,4 n K_2CO_3 + 0,65 n KCl. Zur Fällung des Perchlorats blieben die Proben 30 Minuten im Eis stehen und wurden dann 15 Minuten lang bei 18.000 g und einer Temperatur von 5°C abzentrifugiert. Nach dieser Behandlung hatte der Überstand einen pH-Wert von 5,6 bis 5,9.

Vom klaren Überstand wurde MHPG folgendermaßen extrahiert: Den Proben wurden 2 x 10 ml Äthylacetat zugegeben. Nach 5 Minuten Schütteln wurden die Proben zur Trennung 5 Minuten lang zentrifugiert. Von den wiedervereinigten Äthylacetat-Phasen dampfte man mit einem "Evapo-Mix" unter leichtem Vakuum bei Raumtemperatur das Lösungsmittel ab.

Der unsichtbare Rückstand wurde in 100 µl Äthylacetat - das zuvor über eine Aluminiumoxid-Säule wasserfrei gemacht wurde - aufgenommen. Die Umsetzung erfolgte mit 100 µl PFPA, 15 Min./60°C in fest verschlossenem Reaktionsgefäß (Abb.8b). Das Reaktionsgemisch wurde darauf unter einem Strom reinen Stickstoffs evaporiert. Anschließend nahm man die fluorierten Proben wieder in wasserfreiem Äthylacetat auf (1 - 3 ml) und injizierte ein Aliquot in den GLC.

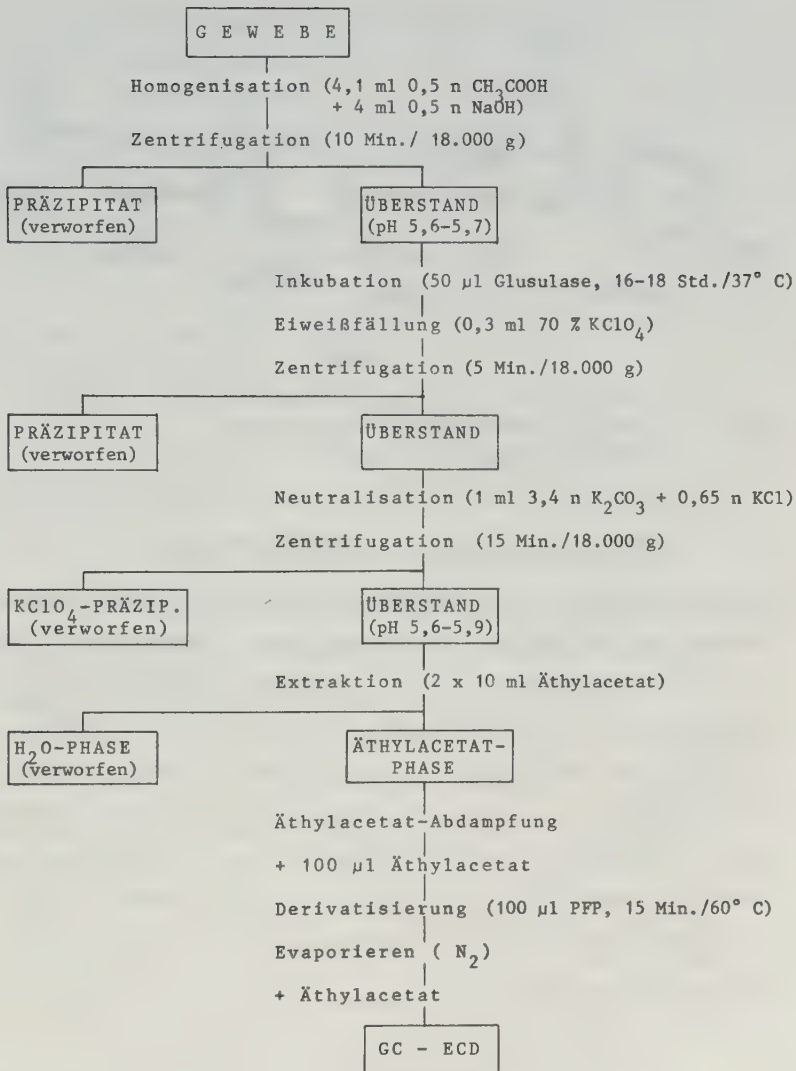


Abb. 8 a: Schema der Extraktion von MHPG aus dem Gewebe und der Aufarbeitung für die gaschromatographische Bestimmung.

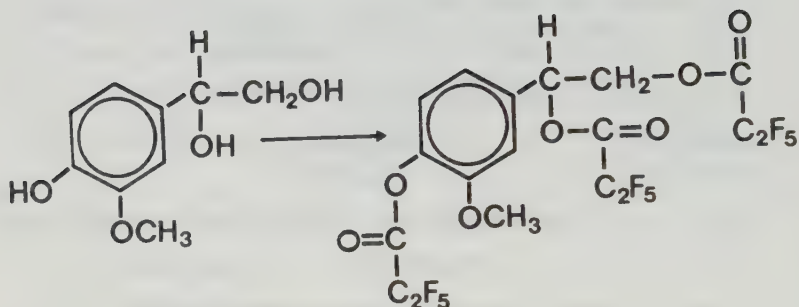


Abb. 8b: Derivatisierung von MHPG mit PFPA
(Beschreibung: C V 1 a.)

C V 1b. Haltbarkeit der derivatisierten Proben

Um die Haltbarkeit der Proben nach ihrer Derivatisierung zu überprüfen, wurden fünf Proben über einen Zeitraum von 7 Tagen im Gefrierschrank (-20°C) aufbewahrt. Von diesen fünf Proben wurde jeweils ein konstantes Aliquot am 1./3./5. und 7. Tag in den GLC injiziert. Dabei blieb die Höhe des MHPG-Peaks während der ersten drei Tage bei allen Proben konstant, am 5. Tag zeigte sich bei 2 Proben bereits eine 10 %-ige Abnahme der Peak-Höhe. Am 7. Tag machte diese Abnahme bei allen Proben etwa 50 % aus, außerdem waren die Peaks im Gaschromatogramm breiter.

C V 1 c. Bedingungen für die Gaschromatographie

- Elektronen-Einfang-Detektor ⁶³ Ni
- Pulse-Intervall: 150 µs
- Polarisierungsspannung: 30 Volt
- Glassäule (Länge: 1m, Innendurchmesser: 0,4 cm) gepackt mit 1 % oder 3 % OV 17, oder 3 % SE 30 auf Chromosorb W-AW-DMCS 80 - 100 mesh
- Ofentemperatur: Bei 1 %-Belegung: 120°C
bei 3 %-Belegung: 140°C
- Temperatur des Einspritzblocks: 200°C
- Temperatur des Detektors: 200°C
- Gasfluß: 1. GLC HP 7600 A: Helium + Argon/Methan (100 ml/Min.)
2. GLC HP 5710 A: Argon/Methan (50 ml/Min.)

Die Proben wurden mit einem automatischen Probengeber injiziert (1-3 µl aus 1-3 ml).

C V 1d. Identifizierung und quantitative Bestimmung von MHPG

Die Identifizierung des MHPG-Peaks erfolgte mittels eines MHPG-Standards. Externe Standardlösungen wurden in einer Konzentration von 1,23 µg MHPG- Piperazinsalz / ml Äthylac. ($\hat{=}$ 1 µg reines MHPG) hergestellt und waren in dieser Lösung bei 0°C bis zu 2 Monaten stabil. Von dieser Lösung wurden 200 µl ($\hat{=}$ 200 ng MHPG) abgenommen und entsprechend den Proben mit 100 µl PPPA umgesetzt und ein Aliquot in den GLC eingespritzt. An Hand der Retentionszeit für den Externen Standard wurde der entsprechende Peak im Gaschromatogramm der untersuchten Proben identifiziert (Abb. 9).

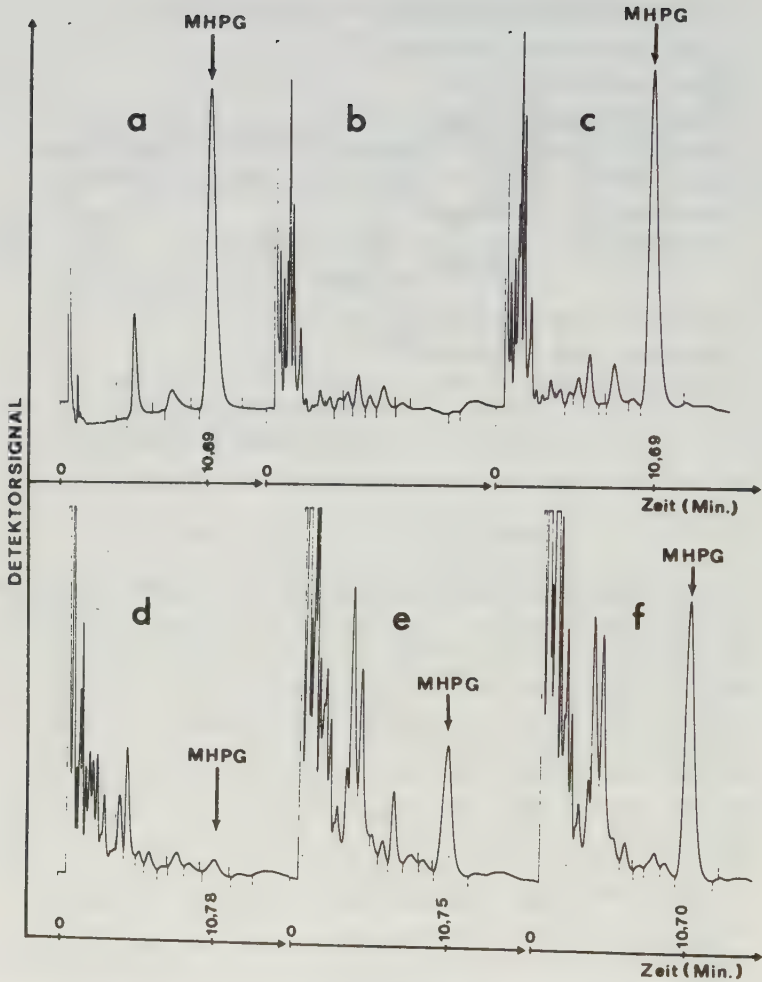


Abb. 9: Gaschromatogramm nach MHPG-Extraktion aus dem Gesamthirn

(Bedingungen: Abschnitt C V 1 c)

- a) Externer Standard 0,1 ng MHPG ($\hat{=}$ 507.000 Impulse)
- b) Blindwert (Reagentien ohne Gewebe, ohne Internen Standard)
- c) Blindwert + 200 ng I. St., Verd. 1:1000 (528.000 Impulse)
- d) 1/3 Gesamtgehirn (25.000 Impulse)
- e) " + 100 ng I.St. " (211.000 Imp.)
- f) " + 200 ng I.St. " (445.000 Imp.)

Die quantitative Bestimmung der im eingesetzten Gewebe enthaltenen MHPG-Menge erfolgte an Hand des Flächenintegrals des für MHPG spezifischen Peaks im Gaschromatogramm. Diese Fläche wurde vom Integrator berechnet und gleichzeitig mit dem Gaschromatogramm vom Schreiber ausgedruckt. Parallel zur Extraktion und Umsetzung der unbekannten Proben wurde eine Standardreihe aufgestellt: Drei Gehirne wurden zusammen homogenisiert und dann in drei gleiche Teile geteilt, zu je einem Drittel gab man 0, 100 und 200 ng MHPG-Standard (Abb. 9 d-f). Die Weiterbehandlung der Standards verlief wie bei den Proben. Die Werte der Flächenintegrale der unbekannten Proben wurden nun zu dem, aus der Standardreihe ermittelten Wert für 1 ng MHPG in Beziehung gesetzt.

C V 2. Bestimmung von HVA und 5-HIAA in Gehirnteilen und im Gesamtgehirn

C V 2a. Extraktion und Umsetzung

Die nach Beschreibung unter Punkt C II, präparierten Gehirnteile Cortex ($0,50 \pm 0,02$ g), Striatum ($0,25 \pm 0,01$ g) und limbisches System ($0,36 \pm 0,01$ g) wurden in 40 % eiskaltem Äthanol homogenisiert (1300 U/Min.), für je 0,2 g Gewebe 1 ml Äthanol (nach SJÖQUIST 1973). Nach der Zentrifugation (25.000 g/45 Min./4° C) wurde der Überstand unter einem Strom reinen Stickstoffs eingetrocknet und der Rest in 1 ml Bidest aufgenommen. Der pH-Wert der Proben wurde mit 0,1 n HCL auf 1,95-2,05 eingestellt. Die Extraktion der Komponenten HVA und 5-HIAA aus der angesäuerten Wasserphase erfolgte mit 2×3 ml

Äthylacetat. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit einem Evapo-Mix unter leichtem Vakuum eingetrocknet (Übersicht Abb. 10 a).

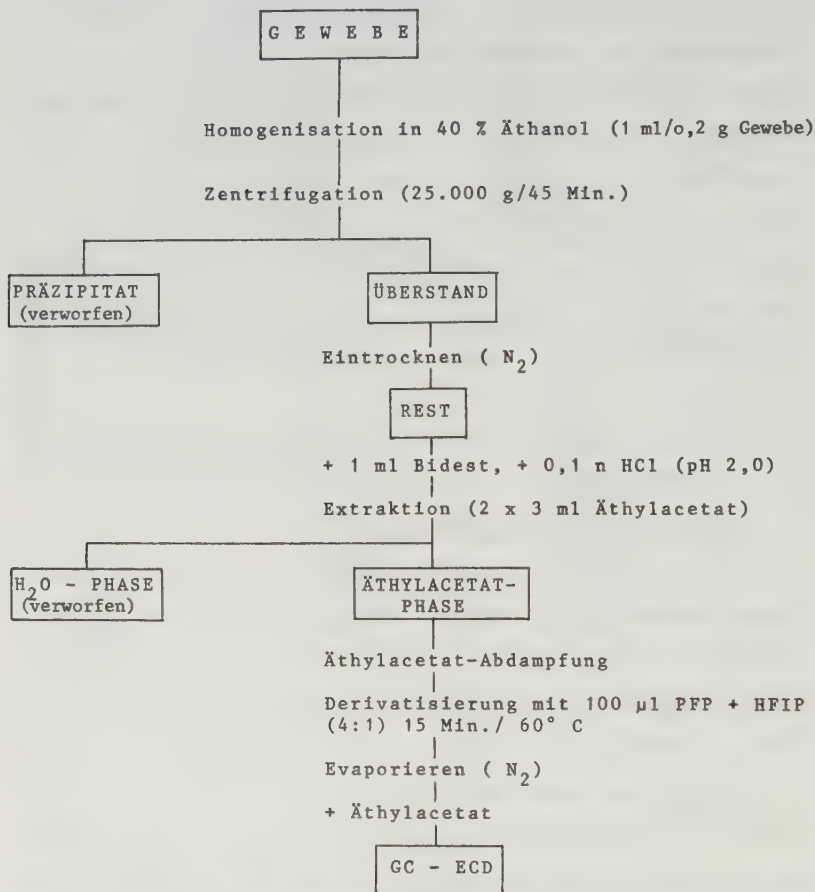


Abb. 10 a: Schema der Extraktion von HVA und 5-HIAA aus dem Gewebe und der folgenden Aufarbeitung für die gaschromatographische Bestimmung.

Vor der Umsetzung wurden die Proben in 200 μ l wasserfreiem Äthylacetat aufgenommen und unter Stickstoff bis zur völligen Trockne eingeengt. Danach wurden 100 μ l eines Gemischs aus PFPA + HFIP (im Verhältnis 4:1) zugegeben, und das Ganze 15 Minuten bei 60° C inkubiert (DZIEDZIC & GITLOW 1974) (Abb. 10 b).

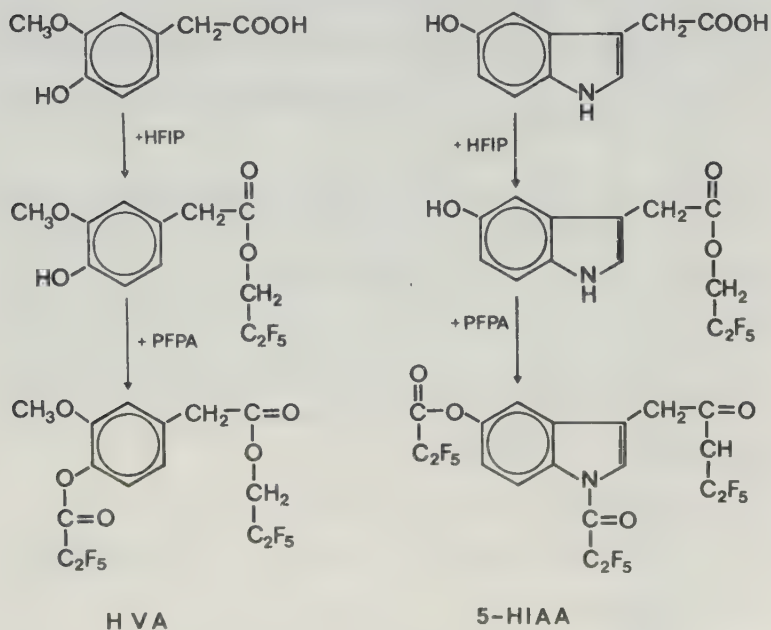


Abb. 10 b: Veresterung und Derivatisierung von HVA und 5-HIAA mit PFPA + HFIP (4:1). Beschreibung: C V 2 a.

Nach Abkühlung der Proben wurden sie unter leichtem Stickstoffstrom bis zum Verschwinden des stechenden Geruchs ein-

getrocknet. Die veresterten und halogenierten Proben wurden in wasserfreiem Äthylacetat (3 ml) aufgenommen.

C V 2 b. Bedingungen für die Gaschromatographie

Die gaschromatographische Trennung erfolgte analog Abschnitt C V 1 c, mit Ausnahme veränderter Temperaturen. So betrug die Ofentemperatur zur Trennung der HVA 100° C bzw. 130° C. Der Einspritzblock und der Detektor waren auf 200° C eingestellt. Zur Trennung von 5-HIAA mußten höhere Temperaturen angewandt werden: Ofen (170° C - 180° C), Einspritzblock (200° C) und Detektor (200° C oder 250° C).

C V 2 c. Identifizierung und quantitative Bestimmung von HVA und 5-HIAA

Externe Standardlösungen von HVA und 5-HIAA wurden in einer Konzentration von 1 µg/ml Äthylacetat hergestellt und waren in dieser Verdünnung 2 - 3 Monate stabil (bei 0° C). Weitere Einzelheiten sind analog der Bestimmung von MHPG und im Abschnitt C V 1 d aufgeführt.

Die quantitative Bestimmung der HVA (Abb. 11) und 5-HIAA (Abb. 12) wurde entsprechend Abschnitt C V 1 e durchgeführt.

C VI. STATISTIK

Die angegebenen Signifikanzen und Standardabweichungen wurden nach dem ungepaarten Student-t-Test mit einer Diehl algotronic + dilector und dem Programm Nr. A 40513 berechnet.

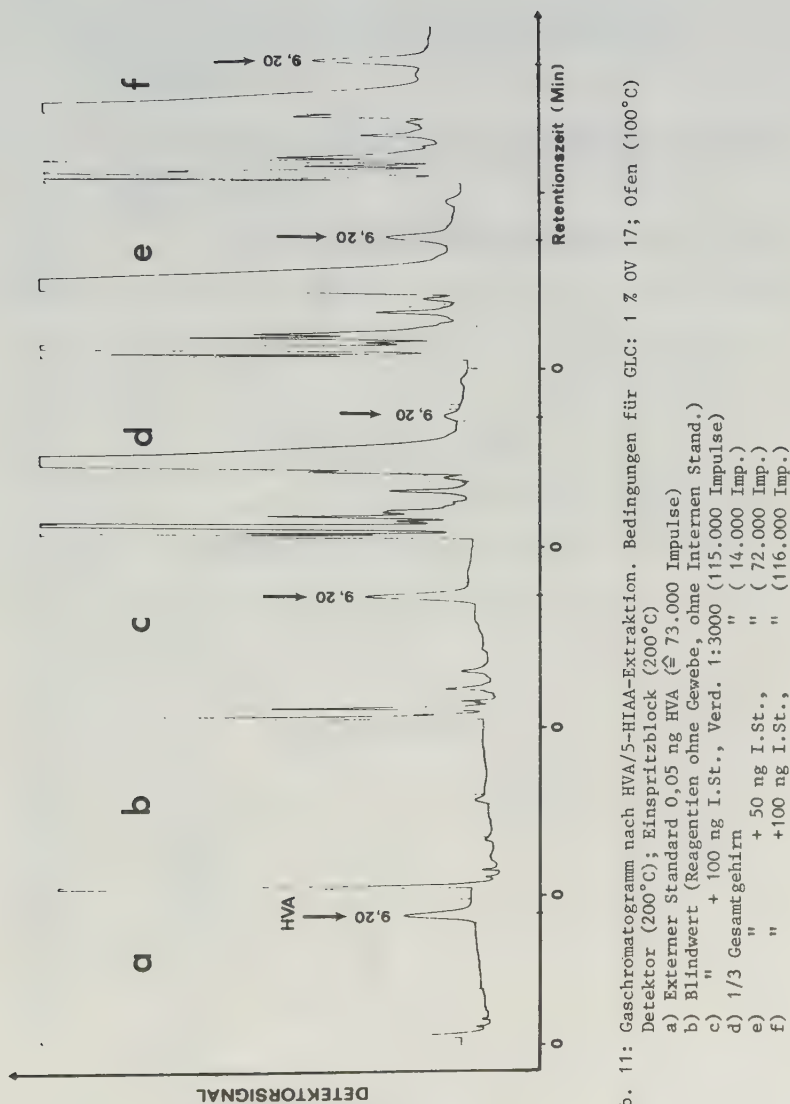


Abb. 11: Gaschromatogramm nach HVA/5-HIAA-Extraktion. Bedingungen für GLC: 1 % OV 17; Ofen (100°C) Detektor (200°C); Einspritzblock (200°C)

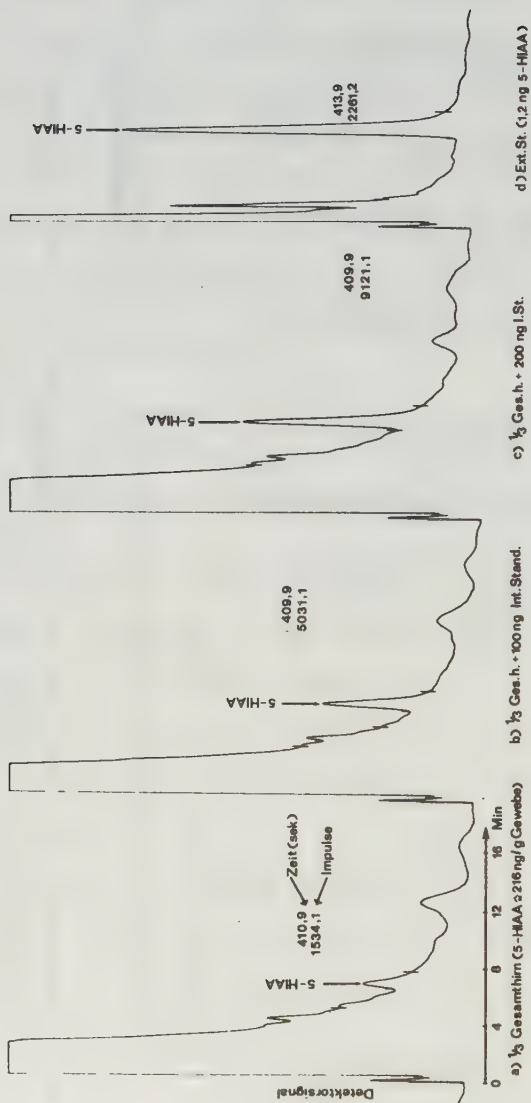


Abb. 12: Gaschromatogramm nach HVA/5-HIAA-Extraktion.

Bedingungen für GLC: 3 % OV 17; Ofen (175°C); Detektor (250°C);
Einspritzblock (200°C).

D. E R G E B N I S S E

D I. PHARMAKOLOGISCHE PARAMETER NACH EINMALIGER UND WIEDERHOLTER GABE

D I 1. Die kataleptische Aktivität der untersuchten psycho- tropen Pharmaka

Zur quantitativen Beurteilung des Auftretens von Katalepsie wurde in Anlehnung an COSTALL & NAYLOR (1974), ein Bewertungssystem zur Bestimmung der Intensität der Katalepsie aufgestellt (Tab. 1). Dabei ergab sich für Carpipramin (50 mg/kg) und Sulpirid (100 mg/kg) (Anzahl der Tiere je 10) sowohl beim akuten, als auch beim chronischen Versuch die Bewertung 0. Das gleiche gilt für die mit Clozapin 30 mg/kg (n=15) und 50 mg/kg (n=24) behandelten Ratten. Diese Substanzen verursachen also keine Katalepsie. Die Verabreichung von Haloperidol (5 mg/kg) dagegen führte im akuten Versuch (Messung 1,5 Stunden nach Injektion) zur Entstehung von Katalepsie der Bewertungsstärke 2,9 (n=12). Bei wiederholter Gabe fanden die Messungen am 1./3./5./7./9. und 11. Tag der Behandlung statt, jeweils 1 - 2 Stunden nach Injektion. Die für je acht Tiere gemittelte Bewertung ist aus Tab. 3 zu ersehen. Es zeigt sich eine leichte Abnahmetendenz der kataleptischen Aktivität um den 11. Tag der Behandlung.

Tab. 3: Intensität der Katalepsie nach wiederholter Verabreichung von Haloperidol (5 mg/kg), gemessen 1-2 Stunden nach der Injektion. Anzahl der Tiere n=8. Alle Standardabweichungen betrugen weniger als 15 % der Mittelwerte

Tag der Behandlung	Kataleptische Aktivität (Bewertung nach Tab. 1)
1.	3,1
3.	3,3
5.	3,3
7.	3,3
9.	3,1
11.	2,7

D I 2. Muskelrelaxation

Bei den mit Clozapin behandelten Tieren entstand zwar keine Katalepsie, doch zeigte sich, abweichend von den mit Carpi-
pramin, Haloperidol und Sulpirid behandelten Versuchstieren,
eine ausgeprägte Muskelrelaxation. Diese wurde ebenfalls
nach einem Bewertungsschema (Tab. 2) beurteilt. Unter dem
Vorbehalt der Subjektivität einer solchen Methode können
klare Unterschiede festgestellt werden.

Bei einmaliger Behandlung:

- a. mit 30 mg/kg Clozapin ergab sich ein Wert von 1,5 (n=15)
- b. mit 50 mg/kg Clozapin ein solcher von 2,0 (n=20).

Die Ausprägung der Relaxation scheint demnach dosisabhängig zu sein.

Bei chronischer Gabe von 30 mg/kg Clozapin nahm der Erschlaffungsgrad schon ab dem dritten Behandlungstag stark ab (Tab. 4).

Tab. 4: Intensität der Muskelrelaxation nach wiederholter Verabreichung von Clozapin (30 mg/kg), gemessen 1 - 2 Stunden nach der Injektion. Anzahl der Tiere n=15. Alle Standardabweichungen betrugen weniger als 15 % der Mittelwerte.

Tag der Behandlung	Intensität der Muskelrelaxation (Bewertung nach Tab. 2.)
1.	1,7
3.	0,6
5.	0,6
7.	0,5
9.	0,6
11.	0,5

D I 1. Einfluß auf die spontane lokomotorische Aktivität

Mit Hilfe der Animex-Bewegungsmesser (SVENSSON & THIEME 1969) wurde kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum die Aktivität der mit Pharmaka behandelten Tiere gegenüber Kontrollratten aufgezeichnet. Die Verabreichung der Substanzen erfolgte jeden Tag zu Beginn der Aktivitätsphase der Tiere, um 18 Uhr. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da die sedierende Wirkung der Neuroleptika besonders in den ersten Stunden nach Verabreichung auftritt. Aus Abb. 13 ist ersichtlich, daß eine Applikation der Pharmaka während der morgendlichen Ruhephase der Ratten, ihre dämpfende Wirkung auf die lokomotorische Aktivität nicht deutlich zum Ausdruck bringt.

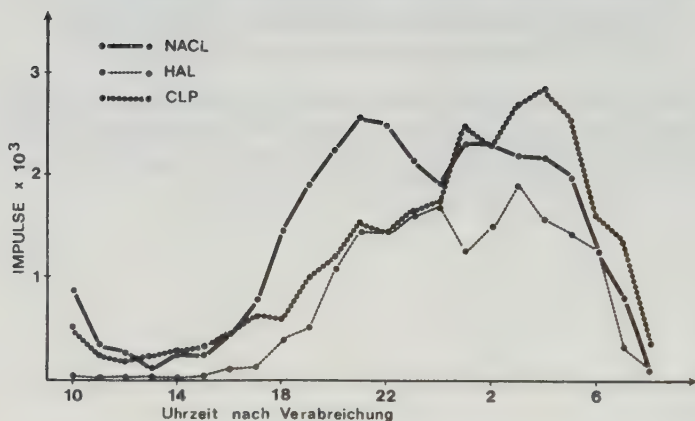


Abb. 13: Motorische Aktivität mit Clozapin (50 mg/kg) und Haloperidol (5 mg/kg) behandelter Ratten gegenüber Kontrolltieren, bei Gabe der Substanzen in der Ruhephase (9 Uhr). Die Punkte sind Mittelwerte aus zwei Versuchen am 1. Tag der Behandlung. (Einzelheiten über die Methode im Abschnitt C IV 3).

Es ergaben sich folgende Aktivitätsunterschiede in einem 24-Stunden-Intervall:

a. Nach einmaliger Gabe (Abb. 14a und Tab. 5):

Nach Verabreichung von Clozapin sind die Tiere, entsprechend ihrer stark ausgeprägten Muskelrelaxation (s.d.), sehr inaktiv. Auch Haloperidol bewirkt eine ausgeprägte Dämpfung der lokomotorischen Aktivität der Tiere, führt aber in der eigentlichen Ruhephase zu einem Aktivitätsanstieg.

Sub- stanz	Dauer der Verabr. (Tage)	Std. nach Verabr.	Anzahl der Werte	Impulse / Std. (Mittelw.)	mittl. Fehler $\sigma/\sqrt{n}$	Signif. gegen Kontr. ($p < $)
Hal 5 mg/kg	1	3	4	68	24	0,0025
	1	11	4	1146	381	0,0025
	1	19	4	858	470	n.s.
	11	3	4	30	14	0,05
	11	11	4	573	485	0,05
	11	19	4	1026	267	0,0025
CLP 50 mg/ kg	1	3	5	391	219	0,0025
	1	11	5	1811	570	0,1
	1	19	5	702	176	0,1
	11	3	5	725	173	0,1
	11	11	5	2677	695	n.s.
	11	19	5	1402	531	0,005
Carp 50 mg/ kg	1	3	5	1376	425	0,05
	1	11	5	2564	413	n.s.
	1	19	5	749	602	n.s.
	11	3	5	1204	236	n.s.
	11	11	5	2943	510	n.s.
	11	19	5	194	53	n.s.
Sulp 100 mg/ kg	1	3	4	2082	637	n.s.
	1	11	4	3195	883	n.s.
	1	19	4	187	65	n.s.
	11	3	4	1650	533	n.s.
	11	11	4	3120	957	n.s.
	11	19	4	390	266	0,1
NaCl- Kontr.	1	3	10	2602	278	
	1	11	10	3495	537	
	1	19	9	351	112	
	11	3	10	1903	516	
	11	11	9	2339	520	
	11	19	9	133	27	

Tab. 5: Lokomotorische Aktivität der Tiere (Impulse/Std.) bei einmaliger und wiederholter Verabreichung von Haloperidol, Clozapin, Carpipramin und Sulpirid gegenüber Kontrolltieren, in der Aktivitätsphase (21° und 5°) und in der Ruhephase (13°). Die Gabe der Substanzen erfolgte um 18 Uhr.

Abb. 14: Lokomotorische Aktivität der Tiere nach Gabe von (Hal 5mg/kg, Carp und Clp je 50 mg/kg, Sulp 100 mg/kg) und NaCl als Kontrolle, gemessen mit einem Animex-Bewegungsmesser (Einzelheiten siehe Punkt C IV 3). Die Verabreichung der Substanzen erfolgte um 18 Uhr. Die Punkte sind Mittelwerte aus vier Versuchen. Mittlerer Fehler und Signifikanzen sind in Tab. 5 enthalten.

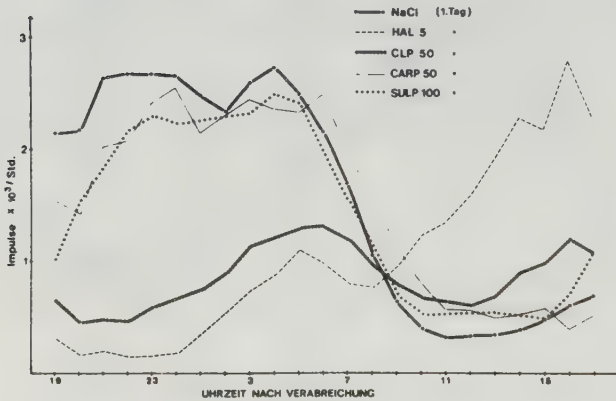


Abb. 14a: Aktivität am ersten Tag

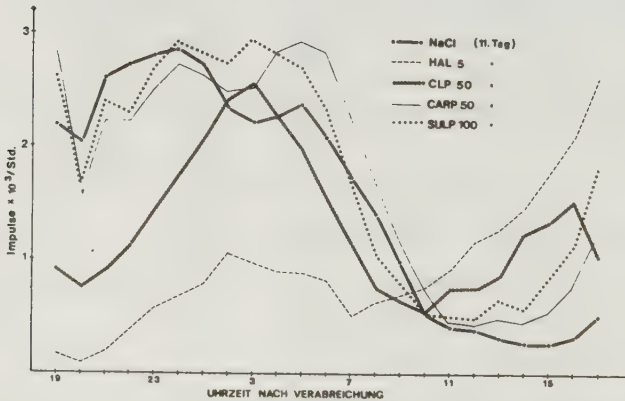


Abb. 14b: Aktivität bei chronischer Behandlung am 11. Tag

Carpipramin und Sulpirid wirken fast gleich auf die Aktivität der Tiere. In den ersten fünf Stunden nach Applikation der Drogen tritt eine leichte Dämpfung der Motorik auf, danach verhalten sich die Ratten ähnlich wie die Kontrolltiere.

b. Bei wiederholter Gabe (Abb. 14b und Tab. 5):

Nach 11-tägiger Gabe von Sulpirid zeigen die Tiere eine ähnliche Motorik wie die Kontrollen. Sechs bis zwölf Stunden nach der Applikation ist sogar eine Aktivitätssteigerung zu beobachten. Für die chronische Carpipramin-Behandlung der Ratten gilt das gleiche wie nach Sulpirid-Gabe. Der Kurvenverlauf zeigt gegenüber den Kontrollen eher ein Ansteigen der Lokomotorik. Die Verringerung der lokomotorischen Aktivität nach Haloperidol ist von 20 Uhr bis etwa 24 Uhr nicht mehr so ausgeprägt wie am ersten Tag. Der aktivitätssteigernde Effekt in der Ruhephase tritt auch hier ähnlich wie nach akuter Gabe auf. Wiederholte Verabreichung von Clozapin führt nur noch in den ersten sieben Stunden nach Applikation zu einer Aktivitätssenkung, danach verhalten sich die Tiere in ihrer Bewegung ähnlich wie die Kontrollen. In der Ruhephase ist nach Gabe aller Substanzen eine Steigerung der Aktivität zu beobachten, deren Ursache nicht bekannt ist. Womöglich tritt hier nach der Aufhebung der vorangegangenen Blockade katecholaminerger Neurone eine verstärkte Aktivität der Tiere auf. Abbildung 15a verdeutlicht, daß die Aktivität der Tiere nach Clozapin-Behandlung am 1. Tag stark abnimmt. Sie nimmt aber im Laufe der Behandlung wieder zu und hat nach 11 Tagen in etwa wieder das Ausgangsniveau erreicht. (Die Phasenverschiebung des Aktivitätsmaximums soll in diesem Zusammenhang

unberücksichtigt bleiben). Im Vergleich dazu ist aus Abbildung 15b zu ersehen, daß sich bei Verabreichung von NaCl die Aktivität der Tiere nicht verändert.

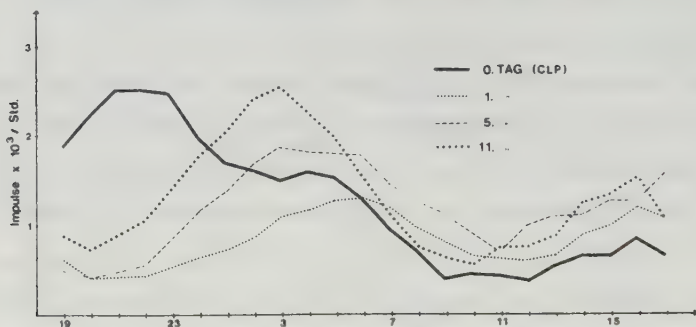


Abb. 15a: Lokomotorische Aktivität der mit Clozapin (50 mg/kg) behandelten Ratten am 0./1./5./ und 11. Tag, bei Verabreichung der Substanz um 18 Uhr.

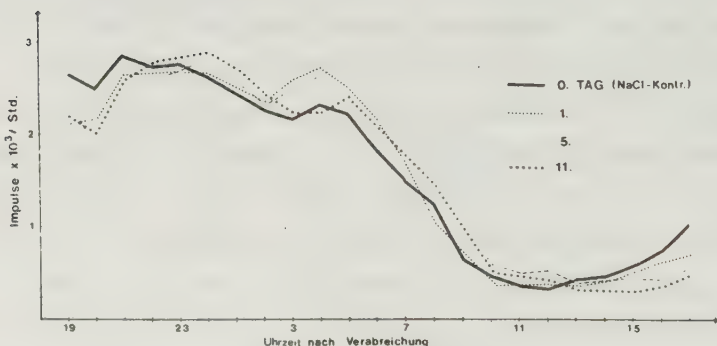


Abb. 15b: Lokomotorische Aktivität der Kontrolltiere (NaCl) am 0./ 1./ 5./ und 11. Tag der Behandlung. (Methodische Einzelheiten zu Abb. 15a und 15b in Abschnitt C IV 3).

D I 4. Einfluß auf die Basaltemperatur (Abb. 16)

Neuroleptika bewirken im allgemeinen eine Senkung der Temperatur. Carpipramin und Sulpirid beeinflussen die Körpertemperatur der Tiere praktisch kaum gegenüber den Kontrollen. Haloperidol bewirkt am ersten Tag der Behandlung in den ersten drei Stunden eine Senkung der Temperatur. Diese geht aber im Verlauf der weiteren Behandlung zurück und ist am 10. Tag nur noch nach etwa einer Stunde deutlich ausgeprägt. Die stärkste Temperatursenkung zeigen die mit Clozapin behandelten Tiere am ersten Tag. Dieser Temperaturabfall um bis zu 4°C geht erst wieder nach 9 Stunden auf das Ausgangsniveau zurück. Beim chronischen Versuch ist die Temperatursenkung 10 Tage nach Clozapin-Gabe stark zurückgegangen, aber immer noch deutlich ausgeprägt. Eine Angleichung an die Temperatur der Kontrolltiere tritt bereits nach 5 Stunden ein. Auch hier zeigen sich beim Clozapin und Haloperidol Unterschiede zwischen der Wirkung nach einmaliger und wiederholter Gabe.

Abb. 16: Körpertemperatur der Tiere nach Gabe von 50 mg/kg Clp (n=11), 5 mg/kg Hal (n=13), 100 mg/kg Sulp (n=12) und 50 mg/kg Carp (n=12) im Vergleich zu Kontrollen (n=46). Methodik siehe Abschnitt C IV 4. Die Punkte sind Mittelwerte der obengenannten Anzahl der Tiere $\pm$ S.E., die Signifikanzen sind nach dem ungepaarten Student-t-Test berechnet.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,0025$, *** $p < 0,0005$

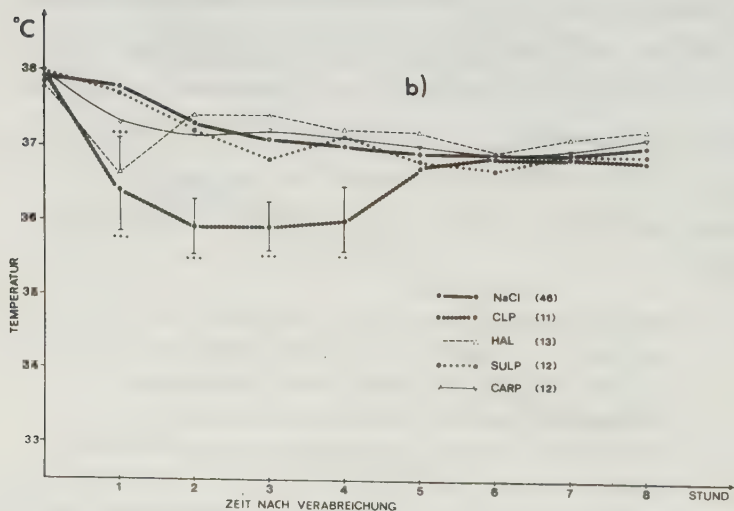
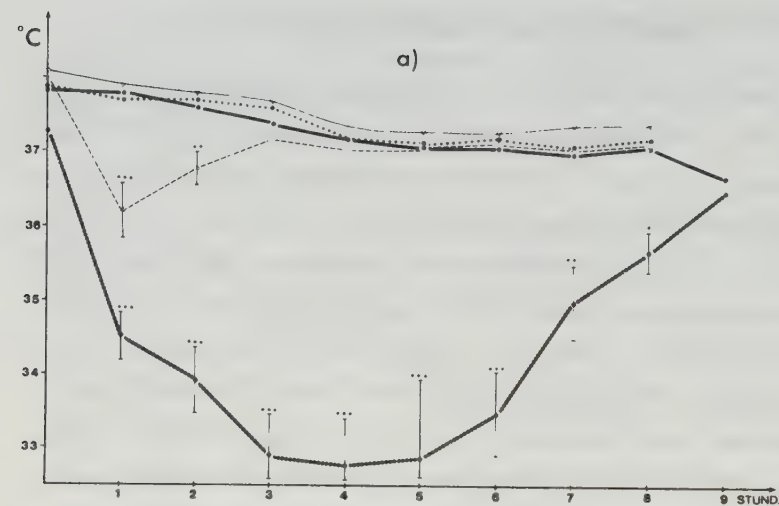


Abb. 16a: Temperaturverlauf am ersten Tag

Abb. 16b: Temperaturverlauf nach wiederholter Gabe,
am 10. Tag

D II. EINFLUSS AUF DIE METABOLITEN DER MONOAMINE

D II 1. Beeinflussung der MHPG-Konzentration im Gesamtgehirn

D II 1a. Bestimmung von MHPG nach einmaliger Gabe der Substanzen

Alle vier Substanzen, davon Clozapin und Carpipramin in zwei verschiedenen Konzentrationen, rufen einen signifikanten Anstieg von MHPG gegenüber den Kontrollen hervor (Abb. 17a und Tab. 6a). Der Anstieg der MHPG-Konzentration ist innerhalb der mit den einzelnen Pharmaka behandelten Tiere, von kleinen Schwankungen abgesehen, einheitlich.

D II 1b. Bestimmung von MHPG nach wiederholter Verabreichung

Nach chronischer Gabe fiel bei allen Ratten, einschließlich der NaCl-Kontrolltiere, die Konzentration von MHPG ab. Dieser Abfall war für die mit Haloperidol behandelten Tiere hochsignifikant. Die Werte nach Clozapin-Gabe wichen kaum von den Kontrollen ab. Ratten, denen Carpipramin und Sulpirid verabreicht wurde, wiesen eine leichte Abnahme des MHPG-Gehalts auf, die prozentual der Abnahme nach chronischer NaCl-Gabe entspricht. Sie waren also - wie nach einmaliger Gabe - signifikant erhöht (Abb. 17b und Tab. 6b).

	a) akut			b) chronisch			chronisch/akut	
	MHPG ng/g Gewebe	% der Kontr.	Signifikanz gegen Kontrollen	MHPG ng/g Gewebe	% der Kontr.	Signifikanz gegen Kontrollen	%	Signifikanz
Substanz								
NaCl	54 ± 13(18)	100		46 ± 16(21)	100		85	p < 0,05
Hal 5 mg/kg	66 ± 23(13)	122	p < 0,05	33 ± 13(19)	73	p < 0,01	50	p < 0,0005
Clp 50 mg/kg	66 ± 15(10)	122	p < 0,025	50 ± 9(8)	110	n.s.	75	p < 0,025
Carp 50 mg/kg	76 ± 10(13)	141	p < 0,0005	55 ± 14(12)	119	p < 0,10	72	p < 0,0025
Sulp 100 mg/kg	69 ± 17(16)	127	p < 0,01	55 ± 12(9)	119	p < 0,10	88	p < 0,05

Tab. 6: Die Wirkung von Antipsychotika nach akuter und wiederholter Gabe (11 Tage) auf den

MHPG-Spiegel im Rattenhirn. Die Werte sind Mittelwerte aus (n) gaschromatographischen Bestimmungen + S.E. Methode: Abschnitt C V 1.

Die Berechnung der Signifikanz erfolgte nach dem ungepaarten Student-t-Test.

() Anzahl der Tiere

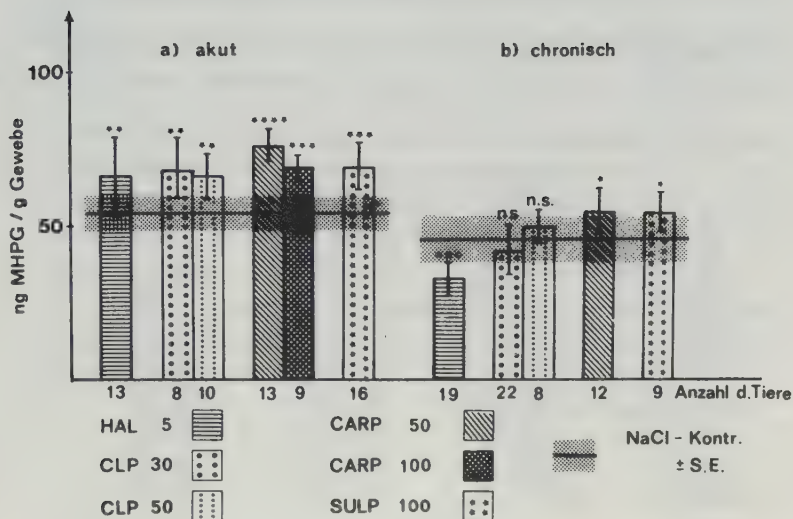


Abb. 17: MHPG im Ratten-Gesamthirn nach Gabe von 5 mg/kg Hal, 30 und 50 mg/kg Clp, 50 und 100 mg/kg Carp, 100 mg/kg Sulp gegenüber NaCl-Kontrollen.

Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte nach dem ungepaarten Student-t-Test, dabei gilt:

* $p < 0,1$ / ** $p < 0,05$ / *** $p < 0,01$ / **** $p < 0,0005$

Abb. 17a: Nach einmaliger Behandlung

Abb. 17b: Nach 11-tägiger Verabreichung

D II 2. Beeinflussung von 5-HIAA im Gesamtgehirn, im Cortex, Striatum und im limbischen System.

D II 2a. 5-HIAA nach einmaliger Gabe: (Abb. 18a und Tab. 7)

Carpipramin bewirkt in den einzelnen Gehirnteilen und im Gesamtgehirn gleichmäßig eine leichte Anstiegstendenz von ca.15%

Abb. 18: Prozentuale Verteilung von 5-HIAA im Gesamthirn und in Gehirnteilen nach Gabe von 5 mg/kg Hal, 50 mg/kg Clp, 50 mg/kg Carp, 100 mg/kg Sulp gegenüber NaCl-Kontrollen. Werte aus 9-11 GLC-Bestimmungen $\pm$ S.E.

Abb.18a: 5-HIAA nach einmaliger Behandlung
Signifikanzen nach dem ungepaarten Student-t-Test:
* $p < 0,1$ / ** $p < 0,01$ / Keine Bezeichnung: nicht signifikant.

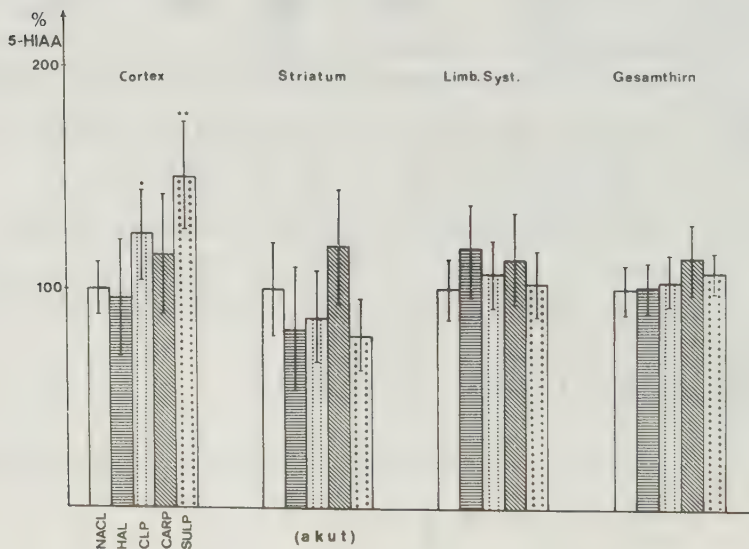
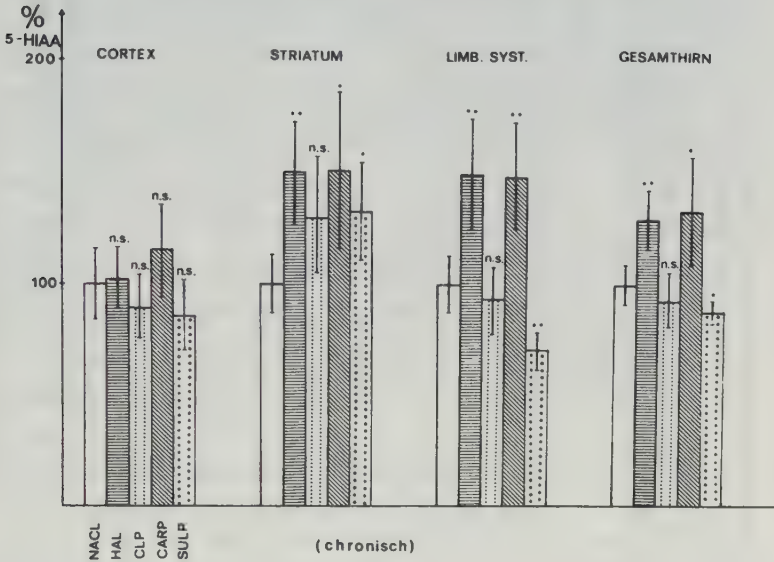


Abb. 18b: 5-HIAA nach wiederholter Gabe (11 Tage)

Signifikanzen nach Student-t-Test:

* $p < 0,05$ / ** $p < 0,01$



5-HIAA, die aber statistisch nicht signifikant ist. Haloperidol, Clozapin und Sulpirid zeigen dagegen in den Gehirnteilen unterschiedliche Auswirkungen. Nach Haloperidol ist der Umsatz von 5-HT im Cortex nahezu unverändert, sinkt im Striatum um 18 % ab und ist im limbischen System um den gleichen Prozentsatz erhöht. Clozapin und Sulpirid verhalten sich sehr ähnlich. Einem signifikanten Anstieg im Cortex (Clp 24 % und Sulp 50 %) steht im Striatum ein statistisch nicht gesicherter Abfall von 5-HIAA gegenüber (Clp 13 %, Sulp 21 %). Im

Sub- stanz	Cortex		Striatum		Limbisches System		Gesamthirn	
	5-HIAA ng/g	Signifikanz	5-HIAA ng/g	Signifikanz	5-HIAA ng/g	Signifikanz	5-HIAA ng/g	Signifikanz
NaCl	I 209 + 77		476 + 202		580 + 157		389 + 93	
	II 352 + 118 (e)		454 + 120 (a)		656 + 175 (a)		492 + 93 (c)	
Hal (5 mg/ kg)	I 201 + 114	n.s.	394 + 258	n.s.	685 + 232	n.s.	394 + 86	n.s.
	II 360 + 95	n.s.	682 + 210 (d)	p < 0,01	981 + 331 (c)	p < 0,0125	638 + 133 (e)	p < 0,0125
Clp (50 mg/ kg)	I 260 + 90	p < 0,10	417 + 200	n.s.	624 + 180	n.s.	402 + 106	n.s.
	II 316 + 103 (a)	n.s.	587 + 257 (a)	n.s.	614 + 207 (a)	n.s.	459 + 115 (a)	n.s.
Carp (50 mg/ kg)	I 219 + 117	n.s.	580 + 253	n.s.	722 + 249	n.s.	435 + 124	n.s.
	II 408 + 150 (d)	n.s.	684 + 349 (a)	p < 0,05	973 + 296 (b)	p < 0,01	656 + 245 (c)	p < 0,05
Sulp (100 mg/ kg)	I 314 + 102	p < 0,0125	377 + 166	n.s.	597 + 177	n.s.	424 + 70	n.s.
	II 304 + 113 (a)	n.s.	602 + 200 (c)	p < 0,05	461 + 109 (b)	p < 0,01	429 + 60 (a)	p < 0,05

Tab. 7: 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA) ng/g Gewebe in Gehirnteilen und im Gesamtgehirn nach akuter (I) und wiederholter Gabe (II) von antipsychotisch wirksamen Substanzen. Jeder Wert gibt den Durchschnitt von 9 - 11 gaschromatographischen Bestimmungen + S.E. an. Methode: Abschnitt C V 2. Signifikanzvergleichen mit den Kontrollen nach dem Student-t-Test.

Bei Berechnung der Werte I (akut) gegen II (chronisch) nach dem Student-t-Test gilt:

(a) n.s. / (b) p < 0,05 / (c) p < 0,025 / (d) p < 0,01 / (e) p < 0,002

limbischen System sind die 5-HIAA-Werte gegenüber den Kontrollen kaum verändert.

D II 2b. 5-HIAA nach wiederholter Gabe (Abb. 18b und Tab.7)

Bei wiederholter Verabreichung zeigen wiederum Clozapin und Sulpirid eine ähnliche Wirkung auf den 5-HT-Umsatz. Einer Abnahmetendenz der 5-HIAA-Konzentration im Cortex und limbischen System steht eine Erhöhung im Striatum gegenüber. Auf der anderen Seite stehen die Auswirkungen der Haloperidol- und Carpipramin-Behandlung. Im Cortex ist eine leichte Erhöhung der 5-HIAA-Werte zu erkennen, die im Striatum und limbischen System eine statistische Signifikanz erreicht.

D II 3. Beeinflussung von HVA im Gesamtgehirn, im Cortex, Striatum und im limbischen System.

D II 3a. HVA nach einmaliger Gabe (Tab. 8 und Abb.19a/20a)

Im Gesamtgehirn ist nach Haloperidol und Clozapin ein signifikanter Anstieg der HVA zu beobachten, der sich für die beiden Substanzen kaum unterscheidet. Nach Verabreichung von Carpipramin und Sulpirid ist der HVA-Gehalt unverändert gegenüber den Kontrollen. Diese fehlende Erhöhung der HVA nach Carpipramin und Sulpirid kommt in allen drei untersuchten Gehirnteilen vor. Nach Haloperidol ist die Konzentration von HVA im Cortex um 20 %, im Striatum um 150 % und im limbischen System ebenfalls um 150 % höher als die Kontrollwerte.

Sub- stanz	Cortex		Striatum		Limbisches System		Gesamthirn	
	HVA ng/g	Signifik.	HVA ng/g	Signifik.	HVA ng/g	Signifik.	HVA ng/g	Signifik.
I	20 + 11		294 + 75		99 + 43		112 + 26	
NaCl II	27 + 11 (a)		161 + 43 (b)		114 + 26 (a)		89 + 18 (a)	
I	24 + 9	n.s.	744 + 202 (e)	p < 0,0005	256 + 49 (c)	p < 0,0005	249 + 51	p < 0,0005
Hal (5 mg/kg) II	54 + 40 (b)	p < 0,05	329 + 108	p < 0,0005	184 + 69	p < 0,0025	162 + 40	p < 0,0005
I	46 + 14	p < 0,0005	605 + 91 (a)	p < 0,0005	276 + 43 (a)	p < 0,0005	239 + 23 (a)	p < 0,0005
Clp (50 mg/kg) II	52 + 39	p < 0,05	579 + 193	p < 0,0005	292 + 147	p < 0,0005	255 + 93	p < 0,0005
I	20 + 11	n.s.	273 + 92 (a)	n.s.	120 + 52 (a)	n.s.	117 + 21 (a)	n.s.
Carp (50 mg/kg) II	14 + 8 (b)	p < 0,01	323 + 143	p < 0,0025	99 + 41	n.s.	127 + 36	p < 0,01
I	19 + 8	n.s.	281 + 83 (a)	n.s.	121 + 40 (a)	n.s.	104 + 16 (c)	n.s.
Sulp (100 mg/kg) II	45 + 17 (b)	p < 0,05	390 + 165	p < 0,0005	138 + 32	p < 0,05	161 + 52	p < 0,0025

Tab. 8: Homovanillinsäure (HVA) ng/g Gewebe in Gehirnteilen und im Gesamtgehirn nach akuter (I) und wiederholter Gabe (II) von antipsychotisch wirksamen Substanzen. Jeder Wert gibt den Durchschnitt von 11 - 13 gaschromatographischen Bestimmungen + S.E. an. Methode: Abschnitt C V 2 Signifikanzen verglichen mit den Kontrollen nach Student-t-Test.
Bei Berechnung der Werte I (akut) gegen II (chronisch) nach dem Student-t-Test gilt:
(a) n.s. / (b) p < 0,05 / (c) p < 0,01 / (d) p < 0,0025 / (e) p < 0,0005

Clozapin-Gabe bewirkt eine auffallend starke Umsatzsteigerung von DA im Cortex (130 % mehr HVA gegenüber den Kontrollen). Im Striatum liegt der HVA-Anstieg, verglichen mit den NaCl-Tieren, niedriger als nach Verabreichung von Haloperidol (105 %) und im limbischen System ist er der Steigerung nach Haloperidol ähnlich (178 %) (Abb. 21).

D II 3b. HVA nach chronischer Gabe (Tab. 8 und Abb. 19b/20b)

Carpipramin zeigt nur im Striatum eine Wirkung aufs DA-System. Im Cortex und im limbischen System nimmt die HVA-Konzentration im Vergleich zu den Kontrollen ab. Nach chronischer Sulpirid-Verabreichung tritt eine signifikante Erhöhung der HVA-Werte in allen Gehirnteilen auf, sie ist im Striatum am stärksten ausgeprägt. Der HVA-Anstieg im Cortex nach Haloperidol und Clozapin ist gleich. Im Striatum und limbischen System treten aber deutliche Unterschiede in der Stärke des DA-Umsatzes auf. So sind die Werte nach Clozapin gegenüber den akuten praktisch unverändert. Der Anstieg nach Haloperidol ist zwar statistisch gesichert, aber weit weniger deutlich als nach einmaliger Verabreichung (Abb. 22).

Abb. 19: Prozentuale Verteilung von HVA im Gesamtgehirn, Cortex, Striatum und limbischen System nach Gabe von 5 mg/kg Haloperidol (Säule 1), je 50 mg/kg Clp (2) und Carp (3), 100 mg/kg Sulp (4) gegenüber NaCl-Kontrollen. Jede Säule gibt den Wert aus 11-13 Bestimmungen $\pm$ S.E. an. Berechnung der Signifikanzen nach dem ungepaarten Student-t-Test.

Abb. 19a: HVA-Werte nach einmaliger Gabe der Substanzen.
1=Hal, 2=Cip, 3=Carp, 4=Sulp; * $p < 0,0005$

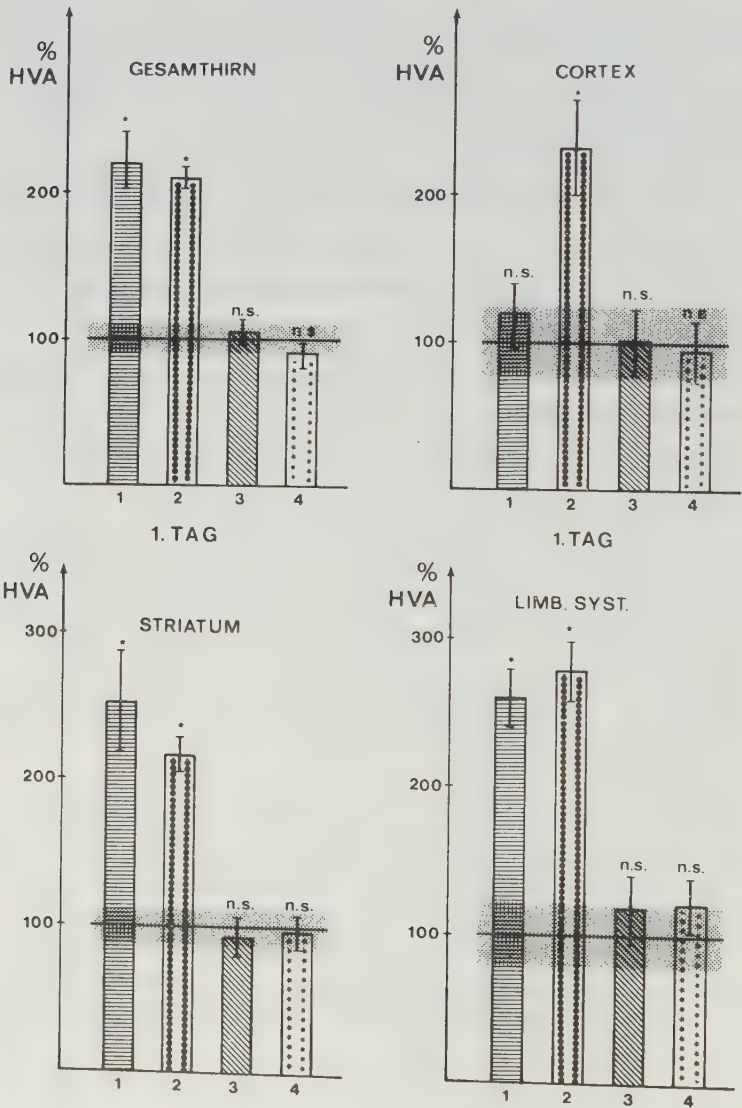


Abb. 19b: HVA-Werte nach 11-tägiger Verabreichung (1=Hal, 2=Clp, 3=Carp, 4=Sulp)

* $p < 0,05$ / ** $p < 0,01$ / *** $p < 0,0025$ / **** $p < 0,0005$

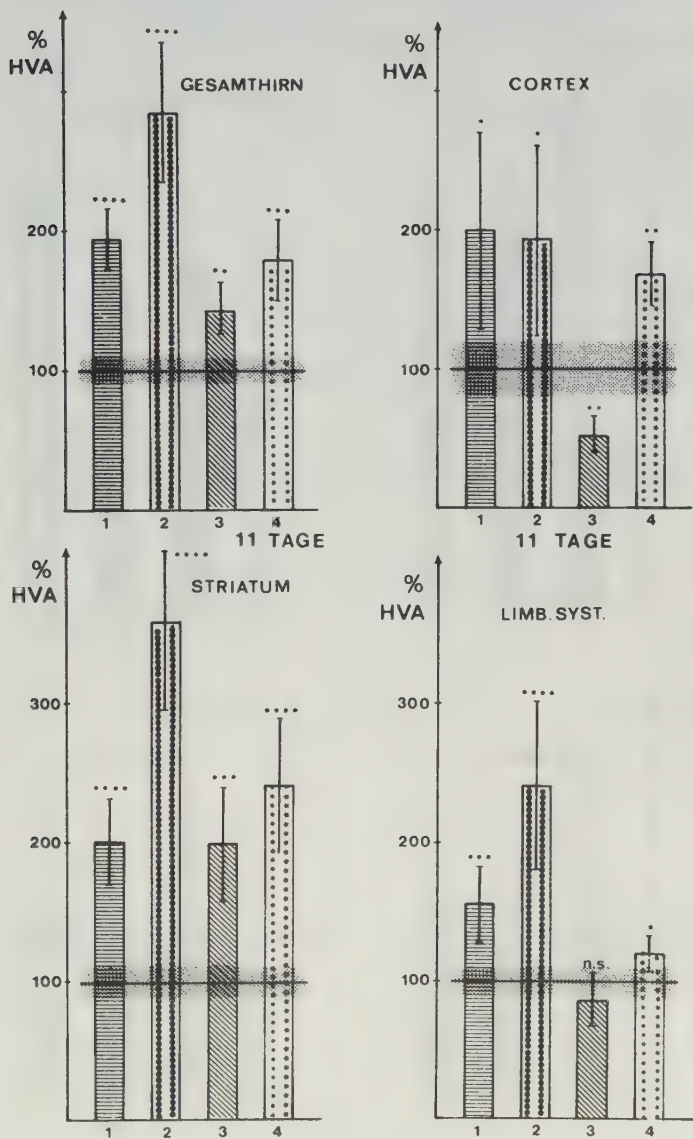


Abb. 20: Prozentuale Verteilung von HVA in den Gehirnteilen Cortex (C), Striatum (S) und limbisches System (L.S.), für jede der untersuchten Substanzen einzeln aufgetragen. Die Werte ergeben sich aus 11-13 Bestimmungen $\pm$ S.E. — = Kontrolle $\pm$ S.E.

Abb. 20a: HVA nach einmaliger Behandlung. * $p < 0,0005$

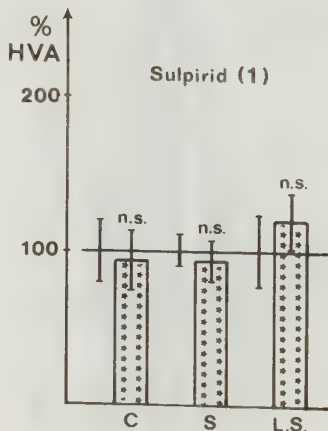
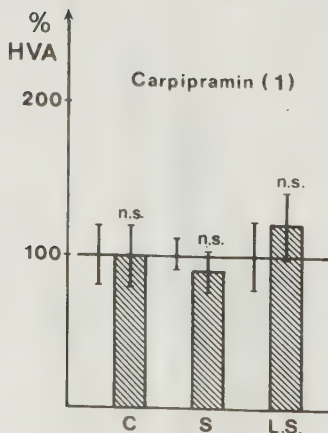
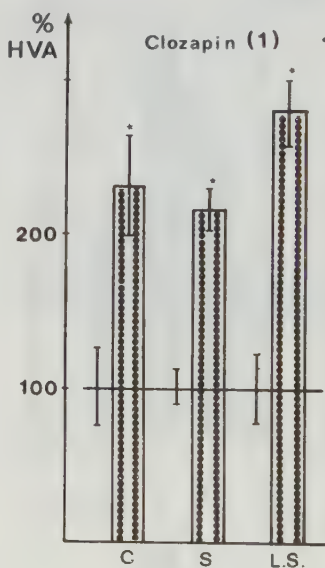
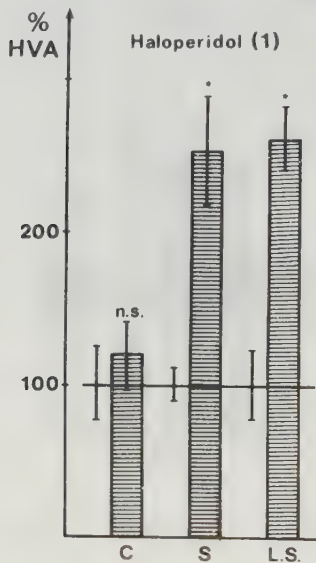
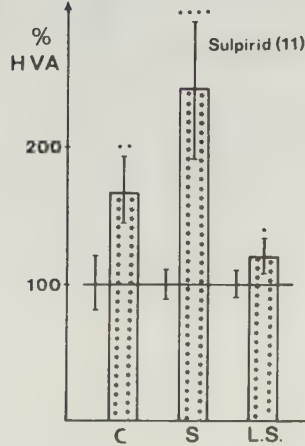
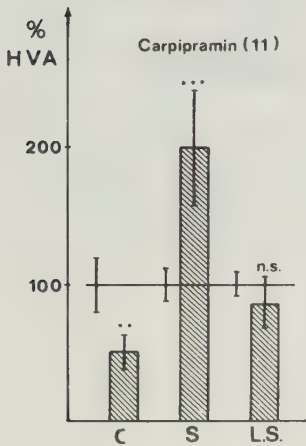
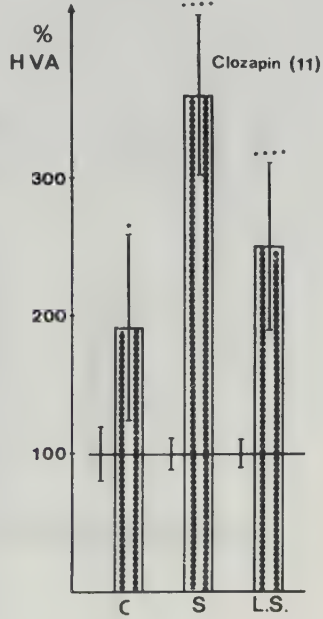
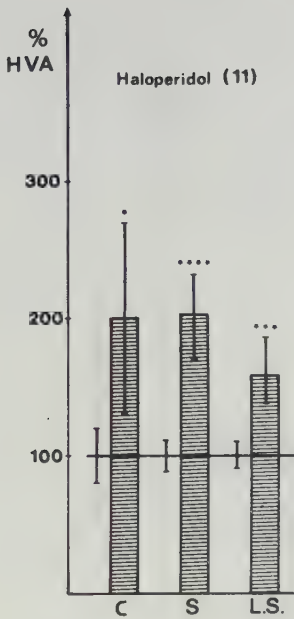


Abb. 20 b: HVA nach wiederholter Verabreichung:

* $p < 0,05$ / ** $p < 0,01$ / *** $p < 0,0025$ / **** $p < 0,0005$



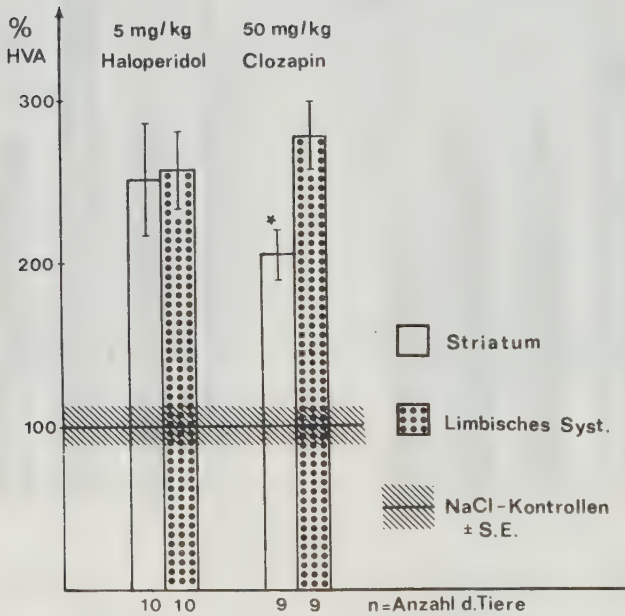


Abb. 21: Prozentuale Verteilung von HVA nach einmaliger Gabe von 5 mg/kg Haloperidol und 50 mg/kg Clozapin im Striatum und limbischen System.

* $p < 0,0025$

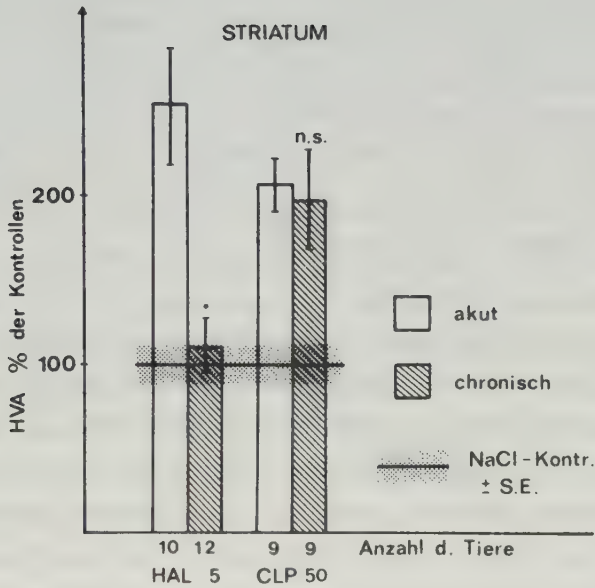


Abb. 22: Vergleich einmaliger und wiederholter Gabe von Clozapin (50 mg/kg) und Haloperidol (5 mg/kg) im Striatum.

* $p < 0,0005$

E. D I S K U S S I O N

Biochemische Methoden erlangen bei der Entwicklung und Klassifizierung neuer Pharmaka in zunehmendem Maße Bedeutung. Der durch diese Medikamente beeinflusste Stoffwechsel kann, zu pharmakologischen und physiologischen Parametern sowie zur klinischen Wirkung in Beziehung gesetzt, Hinweise auf den Wirkungsmechanismus und eventuell bei der Schizophrenie vorliegende Störungen im Gehirnstoffwechsel geben. Zunächst werden kurz die Wirkungen der in dieser Arbeit untersuchten Psychopharmaka beschrieben.

Wirkung von Carpipramin:

Nach Carpipramin-Behandlung zeigen die Versuchstiere weder eine Änderung der Körpertemperatur noch der spontanen lokomotorischen Aktivität gegenüber den Kontrollen. Auch Katalepsie oder Muskeler schlaffung wurden nicht beobachtet. Carpipramin hebt sich dadurch in seiner Wirkung deutlich von dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol, aber auch vom Clozapin ab. Die, hier erstmals durchgeführten, Untersuchungen über den Umsatz der biogenen Amine nach Carpipramin-Gabe zeigen, daß auch die für Neuroleptika typische Beeinflussung des DA-Stoffwechsels fehlt. So ist bei einmaliger Gabe keine Veränderung der HVA-Werte festzustellen. Nach chronischer Verabreichung (11 Tage) nimmt die HVA-Konzentration im Cortex und im limbischen System sogar ab. Ein signifikanter Anstieg des DA-Umsatzes ist nur im Striatum zu beobachten. Der MHPG und 5-HIAA-Gehalt im Gesamtgehirn zeigt gegenüber den mit Clozapin, Haloperidol

und Sulpirid behandelten Tieren keine deutlichen Unterschiede.

Diesen Befunden entsprechen neueste klinische Untersuchungen (ATHEN et al. 1975). Auch hier konnte Carpipramin, das aufgrund seiner Molekülstruktur zwischen den Neuroleptika der Butyrophenongruppe und dem Antidepressivum Imipramin steht, nicht eindeutig als Neuroleptikum oder Antidepressivum eingeordnet werden. Eine Besserung im Befinden chronisch Schizophrener bezog sich vor allem auf die leichte zentral anregende Wirkung von Carpipramin (Aktivierung von Antrieb, Spontaneität und Kontaktfähigkeit). Diesem nicht sedierenden Einfluß beim Patienten entspricht gut die im Tierversuch fehlende Verringerung der lokomotorischen Aktivität gegenüber Kontrollen. Psychotische Symptome dagegen wurden nur mäßig beeinflusst (DENIKER et al. 1972). Da Carpipramin in klinischen Untersuchungen keine deutliche antipsychotische Wirkung zeigt, bzw. die analogen Parameter im Tierversuch (Temperatur, lokomotorische Aktivität, Katalepsie) nicht wie bei typischen Neuroleptika verändert werden und auch die Wirkung auf den DA-Stoffwechsel fehlt, bietet es keine Möglichkeit zur Prüfung der Dopaminhypothese und wird daher nicht weiter berücksichtigt.

Wirkung von Sulpirid:

Nach Sulpirid-Gabe unterscheiden sich die Tiere in ihrem Verhalten deutlich von denen, die mit Clozapin oder Haloperidol behandelt wurden. So treten die physiologischen und pharmakologischen Veränderungen, wie z.B. Temperatur-

senkung, Katalepsie (siehe auch KATO et al. 1974) und Sedation bzw. eine Verringerung der lokomotorischen Aktivität - die sonst bei Neuroleptika vorkommen - nicht auf. FONTAINE et al. (1974) fanden, daß Sulpirid (1-150 mg/kg) auch nicht das für Neuroleptika charakteristische Muster bei Avoidance-Behaviour-Versuchen hervorruft. Eine Ähnlichkeit zu den klassischen Neuroleptika bei pharmakologischen Untersuchungen ergibt sich nur aus der, nach Apomorphin-Gabe, ausgeprägten antiemetischen Wirkung des Sulpirid beim Hund (LAVILLE & MARGARIT 1968). Doch ist diese Erscheinung womöglich darauf zurückzuführen, daß das Brechzentrum in der area postrema, also außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt. Klinisch ist Sulpirid ein wirksames Antipsychotikum, das aber im Unterschied zu Clozapin und Haloperidol stimulierende und antriebssteigernde Wirkung besitzt (BORENSTEIN et al. 1969, COLLARD 1969, Eckmann 1974, HAASE et al. 1974, BENTE et al. 1974). Dieser Befund, nicht sedierend zu wirken, stimmt gut mit meinen Untersuchungsergebnissen überein. So zeigten nach akuter und chronischer Sulpirid-Gabe die Ratten keine Herabsetzung der lokomotorischen Aktivität.

Sulpirid erhöht in meinen Untersuchungen den MHPG-Gehalt, der den Umsatz des NA widerspiegeln soll (KELLER et al. 1973), in etwa dem gleichen Maße wie Haloperidol und Clozapin. TAGLIAMONTE et al. (1975) dagegen finden mit der konventionellen Methode zur Bestimmung des NA-Umsatzes, nämlich der Syntheseblockade mit alpha-Methyl-Tyrosin, keinen Abfall von NA. Mit deren Methode ist also keine Steigerung

des NA-Umsatzes festzustellen. Diese Diskrepanz der Ergebnisse ist vielleicht darin begründet, daß von dieser Gruppe Sulpirid subcutan in einer Dosis von nur 50 mg/kg verabreicht wurde. Die Ergebnisse von TAGLIAMONTE et al. (1975) stimmen aber im Punkt des Serotoninstoffwechsels mit den vorliegenden Befunden überein. Der 5-HIAA-Gehalt im Gesamtgehirn nach Sulpirid-Gabe ist wie bei den anderen drei Substanzen gegenüber den Kontrollen nicht signifikant verändert. Beim chronischen Versuch ergibt sich eine leichte aber signifikante Abnahme des Serotoninumsatzes im Gesamtgehirn. Sie resultiert aus einem Anstieg des 5-HIAA-Spiegels im Striatum und einem Abfall im limbischen System. Diese Abnahme des Serotoninumsatzes kommt möglicherweise dadurch zustande, daß das limbische System für den Antrieb der Tiere eine Rolle spielt (DOUGLAS 1967, KIMBLE 1968). Die gegenüber den mit Clozapin und Haloperidol behandelten Tieren gesteigerte lokomotorische Aktivität könnte auf einer Verschiebung des Gleichgewichts von NA und 5-HT zugunsten von NA zurückgeführt werden.

Dagegen ist die Beeinflussung des DA-Stoffwechsels ausgeprägter und eindeutiger. Wiederholte Verabreichung von Sulpirid ergibt, sowohl im Cortex als auch im Striatum und limbischen System, eine statistisch gesicherte Erhöhung des HVA-Gehalts. Die fehlende Wirkung auf das Dopamin-System nach einmaliger Gabe (bei Tötung nach 2 Std.) ist mit den von TAGLIAMONTE et al. (1975) gefundenen Ergebnissen zu erklären. Diese Gruppe findet nämlich erst nach 3 Stun-

den einen Anstieg der HVA-Konzentration im Rattengehirn. Die verzögerte Wirkung ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß nicht Sulpirid selbst zum HVA-Anstieg führt, sondern ein aktiver Metabolit. RESTELLI et al. (1975) beschreiben allerdings - im Widerspruch zu TAGLIAMONTE et al. (1975) und den von mir gefundenen Ergebnissen - bereits nach 2 Stunden einen maximalen HVA-Anstieg im Striatum. Im Cortex steigt die HVA-Konzentration ohne jede Verzögerung kontinuierlich an und erreicht bereits nach einer Stunde eine ausgeprägte Erhöhung. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz dieser Ergebnisse könnte in der Methodik liegen. Die Arbeitsgruppe von RESTELLI führte nämlich ihre Messungen mit der für Gehirnteile zu unempfindlichen fluorimetrischen Methode durch. Die angegebenen HVA-Kontrollwerte für Cortex und Striatum liegen etwa fünfmal höher als die von mir und anderen Autoren gaschromatographisch ermittelten Werte. Der DA-Umsatz nach Syntheseblockierung mit alpha-Methyl-Tyrosin war im Striatum und im Cortex in gleichem Maße erhöht (RESTELLI et al. 1975). Die DA-Konzentration blieb nach Gabe von Sulpirid unverändert (TAGLIAMONTE et al. 1975). DELVOYE et al. (1974) und HERMAND et al. (1974) fanden nach Sulpirid eine erhöhte Freisetzung von Prolactin aus der Adenohypophyse. Da die Prolactinfreisetzung durch dopaminerge Neurone gesteuert wird (MEITES & CLEMENS 1972), ist dies ein weiterer Hinweis für eine Beeinflussung des DA-Stoffwechsels, zumindest außerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Alle diese Untersuchungen machen die stimulierende Wirkung von Sulpirid auf den DA-Umsatz sehr wahrscheinlich.

Nach neuesten in vitro Untersuchungen von TRABUCCHI et al. (1975) scheint der gesteigerte DA-Umsatz aber einem anderen Mechanismus als bei den klassischen Neuroleptika zu unterliegen. Diese Gruppe fand nämlich, daß Sulpirid die DA-stimulierte Bildung von c-AMP und somit den vermutlichen DA-Rezeptor nicht berührt. Das Fehlen der kataleptischen Aktivität könnte hierin seine Erklärung finden. Aus in vitro Untersuchungen kann aber nicht zuverlässig auf eine Wirkung in vivo geschlossen werden. So fanden KAROBATH & LEITICH (1974) bei ihren in vitro Untersuchungen über den Einfluß antipsychotischer Substanzen auf die DA-stimulierte Adenylatcyclase ein Mißverhältnis der Wirkung von Butyrophenonen in in vitro und in vivo Experimenten. Haloperidol ruft hierbei keine so starke Hemmung der DA-sensitiven Adenylatcyclase hervor, wie nach der antipsychotischen Wirkung dieser Substanz zu erwarten wäre. Wirkt Sulpirid aber nicht selbst, sondern - wie oben erwähnt - als aktiver Metabolit auf den DA-Stoffwechsel ein, so ist in vitro nicht unbedingt eine Blockade des Rezeptors zu erwarten, da Sulpirid wahrscheinlich nicht entsprechend metabolisiert wird. Die Frage, über welchen Mechanismus Sulpirid den DA-Umsatz steigert, bleibt deshalb vorläufig offen.

Wirkung von Clozapin:

Nach Behandlung mit Clozapin zeigen die Ratten Sedation und Temperatursenkung, aber keine Katalepsie. Diese Erscheinungen - allerdings mit Katalepsie gekoppelt - sind für Neuroleptika typisch. Der Umsatz von Serotonin, Noradrenalin und

Dopamin im Gesamtgehirn unterscheidet sich bei meinen Untersuchungen nicht wesentlich vom Monoaminumsatz nach Haloperidol-Verabreichung. Somit bleibt die Frage, warum Clozapin bei den Tieren keine Katalepsie bzw. beim Menschen keine EPM-Störungen verursacht.

Verschiedentlich wurde das Fehlen der kataleptischen Aktivität auf die besonders starke Muskelrelaxation nach Clozapin-Verabreichung zurückgeführt. Durch chronische Gabe konnte aber eindeutig gezeigt werden, daß die Erschlaffung der Muskeln und die Sedation bereits ab dem 3. Behandlungstag zurückgeht, eine Katalepsie aber trotzdem nicht auftritt. Somit entfällt das Argument einer möglichen Verdeckung der EPM-Störungen durch Sedation und Muskelrelaxation.

Als eine andere mögliche Ursache der fehlenden Katalepsie werden seit etwa zwei Jahren anticholinerge Eigenschaften des Clozapin diskutiert. Zur Aufhebung der bei Neuroleptika-behandlung auftretenden EPM-Störungen werden im allgemeinen zusätzlich Anticholinergica verabreicht. Auf diese Weise wird das zwischen DA und Acetylcholin gestörte Gleichgewicht wieder hergestellt. Clozapin könnte durch eigene anticholinerge Wirkung dieses Gleichgewicht im Striatum beeinflussen bzw. erhalten. Doch konnte diese Frage bisher - aus Gründen methodischer Schwierigkeiten - nicht eindeutig geklärt werden. Es liegen hierüber zwar Untersuchungen vor, diese sind aber widersprüchlich:

STADLER et al. (1974) untersuchten in in vivo Studien an Katzen die Acetylcholin-Freisetzung nach Clozapin (50 mg/kg i.v.).

Die durch Clozapin hervorgerufene Erhöhung wird aber auch in gleichem Umfang von den klassischen Neuroleptika Chlorpromazin (STADLER et al. 1973) und Haloperidol (LLOYD et al. 1973) verursacht. AGHAJANIAN & BUNNEY (1974) wiesen in ihren neurophysiologischen Untersuchungen für Clozapin keine besondere anticholinerge Wirkung nach.

Ein weiterer Weg, der vermuten läßt, daß Clozapin nicht anticholinerg wirken kann, ist in klinischen Befunden zu sehen. KLAWANS (1973) stellte nämlich fest, daß anticholinerge Drogen die Anfälligkeit für Spät-Dyskinesien (zentralnervöse Erkrankung unter Beteiligung des EPM-Systems) erhöhen. Es wurde aber bei Patienten, die 10 Jahre lang mit Clozapin behandelt wurden, noch in keinem Fall von Spät-Dyskinesie berichtet (SAYERS et al. 1975). An unserer Klinik wurde sogar gegenüber anderen Neuroleptika ein deutlich positiverer therapeutischer Einfluß der Clozapin-Behandlung auf die Erscheinung der Spät-Dyskinesie erzielt (RÜTHER mündl. Mitteilung). Auf der anderen Seite wird aus in vitro Experimenten von MILLER & HILEY (1974) dem Clozapin eine ausgeprägte anticholinerge Wirkung zugeschrieben. Doch sind Untersuchungen in vitro immer mit Vorbehalten zu betrachten, da sie nur zu einem geringen Teil den gesamten Organismus vertreten.

Alle diese Ergebnisse können das Ausbleiben der Katalepsie nach Clozapin-Gabe nicht eindeutig erklären.

Unterschiedliche Wirkung von Clozapin und Haloperidol auf den DA-Stoffwechsel im Striatum und limbischen System:

Bislang sind Neuroleptika in ihrer antipsychotischen Wir-

kung stets von EPM-Störungen begleitet. Deshalb wurde lange Zeit das striäre System, das für die Motorik verantwortlich ist, als möglicher Ort einer Störung beim Schizophrenen angesehen. Daneben spielt das striäre System noch eine Rolle bei der Verarbeitung von Sinnesreizen (STILLE 1974), hiermit wird aber nicht die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika erklärt. Das limbische System jedoch ist entscheidend an emotionalen Verhaltensweisen beteiligt. TORREY & PETERSON (1974) fanden in anatomischen Untersuchungen, daß bei Patienten mit bekannten organischen Störungen im limbischen System der Schizophrenie ähnliche Symptome beobachtet wurden. In diesem Gehirnnareal wurden in letzter Zeit auch dopaminerge Nervenendigungen gefunden (THIERRY et al. 1973 a und 1973 b, HÖKFELT et al. 1974, FUXE et al. 1974, BROWNSTEIN et al. 1974). Es ist daher naheliegend den DA-Stoffwechsel nach Neuroleptika-Gabe im limbischen System zu untersuchen, um eine vermutliche Korrelation zwischen dopaminergen Mechanismen und Psyche, bzw. deren Störung, wie sie bei der Schizophrenie auftritt, zu finden.

Durch die Anwendung der hochempfindlichen, selektiven gaschromatographischen Bestimmungsmethode wurde es möglich, auch in Hirnnarealen einzelner Ratten mit geringerem DA-Vorkommen als im Striatum den Umsatz des DA zu messen. So ergab die von mir ausgeführte Untersuchung des DA-Stoffwechsels im Striatum und limbischen System für Haloperidol und Clozapin unterschiedliche Ergebnisse (Abb. 21). Nach einmaliger Gabe von Haloperidol wird der HVA-Gehalt im Striatum

und limbischen System in gleichem Maße beeinflusst (253 % bzw. 258 % gegenüber Kontrollen). Clozapin dagegen zeigt im limbischen System etwa den gleichen HVA-Anstieg wie Haloperidol (278 %), wirkt aber im Striatum wesentlich schwächer (205 %). Ähnliche regionale Unterschiede der HVA-Konzentration nach Gabe von Clozapin und klassischen Neuroleptika fanden ANDEN & STOCK (1973) und BOWERS (1974) beim Kaninchen. CROW et al. (1975) untersuchten bei der Ratte die Wirkung von Chlorpromazin im Vergleich zu Thioridazin (das wie Clozapin keine Katalepsie verursacht) und fanden nach Thioridazin einen weitaus schwächeren HVA-Anstieg im Striatum als im Nucleus accumbens, einem Teil des limbischen Systems. CARLSSON et al. (1972) entwickelten eine Methode zur in vivo Messung des ersten Schritts der Katecholamin-Synthese, der Umwandlung von Tyrosin zu Dopa. Auf diese Weise untersuchten sie die Rolle der DA-Rezeptoren bei der Kontrolle der in vivo-Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase im Gehirn. Als Ergebnis ihrer Experimente fanden sie nach Haloperidol und Chlorpromazin einen 3-fachen Anstieg der Dopa-Bildung im Striatum, im limbischen System dagegen nur eine Verdoppelung des Anstiegs. Im Gegensatz hierzu bewirkte Clozapin sowohl im Striatum als auch im limbischen System einen 2-fachen Anstieg der Dopa-Bildung (CARLSSON et al. 1975).

Eine Erklärung für die unterschiedliche Beeinflussung von Striatum und limbischem System könnte die von FUXE et al. (1975) und CARLSSON et al. (1975) vertretene These bringen. Sie postulieren zwei verschiedene DA-Rezeptoren, die wahr-

scheinlich verschiedenen DA-Neuronensystemen angehören. FUXE et al. (1975) fanden in ihren Untersuchungen, daß eine Art dieser Rezeptoren hauptsächlich im limbischen System, die andere besonders im Striatum vorkommt. Das würde bedeuten: Clozapin blockiert die DA-Rezeptoren im Striatum weniger stark als z.B. Haloperidol. Es kommt aus diesem Grund nicht zu EPM-Störungen. Im limbischen System werden die DA-Rezeptoren von beiden Medikamenten blockiert, so daß deren antipsychotische Wirkung eintritt.

Unterschiedliche Wirkung von Clozapin und Haloperidol nach einmaliger und wiederholter Gabe:

Pharmakologische Untersuchungen eines neuen Medikaments werden überwiegend in akuten Versuchen durchgeführt. Man muß sich aber fragen, ob in jedem Fall von einer einmaligen Applikation der Substanzen eine Theorie zur Erklärung der Wirkung erhalten werden kann. So tritt nach der Behandlung mit Neuroleptika der gewünschte therapeutische Effekt beim Patienten erst nach mehrtägiger oder mehrwöchiger Applikation ein. Entsprechend zeigen meine Untersuchungen an den Ratten, je nach Verabreichungsdauer verschiedene Ergebnisse. Es ist also von großer Bedeutung nicht nur akute Tierexperimente durchzuführen, sondern die zu untersuchenden Substanzen über einen längeren Zeitraum zu verabreichen.

Nebenwirkungen (Sedation, veränderter Blutdruck, Temperatur), wie sie beim Patienten auftreten, normalisieren sich im Verlauf der Behandlung (AYD 1961). Bei den EPM-Störungen tritt eine Veränderung ihres Erscheinungsbildes auf. Ähnliches Ab-

sinken der Nebenwirkungen ist auch im langfristigen Tierversuch nachzuweisen. So zeigen nach 11-tägiger Clozapin-Gabe alle von mir untersuchten physiologischen Parameter (Muskelrelaxation, lokomotorische Aktivität und Hypothermie) Toleranzbildung, d.h. die anfangs reduzierten Werte nähern sich im Verlauf der Behandlung den Normalwerten (Tab. 4, Abb. 14 und 15). Haloperidol dagegen ruft bei längerer Verabreichung keine entsprechend eindeutige Toleranzentwicklung gegenüber den untersuchten Parametern hervor. Nur die in den ersten drei Stunden nach Haloperidol-Gabe auftretende Hypothermie zeigt bei meinen Messungen (Abb. 15), sowie bei denen von JULOU et al. (1967), Toleranz. Die Beeinflussung der Katalepsie nach chronischer Haloperidol-Applikation ist - offensichtlich auf Grund unterschiedlicher Meß- und Bewertungsmethoden - nicht eindeutig. ASPER et al. (1973) berichten über eine Abnahme der Katalepsie. JULOU et al. (1967) dagegen fanden keine Veränderung bei chronischer gegenüber akuter Gabe. Bei meinen Untersuchungen ist die kataleptische Aktivität 10 Tage lang konstant, der letzte Wert (11. Tag) zeigt eine leicht rückläufige Tendenz. Die in dieser Untersuchung verabreichte Dosis Haloperidol (5 mg/kg) ruft, sowohl nach einmaliger, als auch nach wiederholter Gabe eine starke Reduzierung der spontanen lokomotorischen Aktivität hervor. Hier ist also - im Gegensatz zu Clozapin - keine Gewöhnung zu beobachten.

Auch die Katecholamine unterliegen bei chronischer Behandlung der Tiere einem veränderten Stoffwechsel. Die Steigerung des NA-Umsatzes, gekennzeichnet durch eine Erhöhung des

MHPG-Gehalts, die wahrscheinlich eine Wechselwirkung der Substanz mit dem NA-Rezeptor ausdrückt, geht nach 11-tägiger Haloperidol-Gabe statistisch signifikant zurück (50 %) gegenüber der einmaligen Applikation (Tab. 6). Ähnlich wird der durch Clozapin stimulierte NA-Umsatz (SEDVALL & NYBÄCK 1972, BARTHOLINI et al. 1973, KELLER et al. 1973) im Gesamthirn bei wiederholter Verabreichung auch signifikant verringert, geht aber nicht unter das Niveau der Kontrolltiere (Tab. 6). Zu einem entsprechenden Ergebnis gelangten BÜRKI et al. (1974) durch direkte Messung des NA-Umsatzes nach Blockade der Dopamin- β -hydroxylase mit Diäthylthiocarbamat (DDC). Da aber nicht nur die MHPG-Konzentrationen bei den behandelten Tieren, sondern auch die Kontrollwerte abfallen, scheint hier ein Gewöhnungseffekt vorzuliegen. Das heißt die MHPG-Konzentration ist durch die psychische Belastung der ersten Behandlung, unabhängig vom Pharmakon, erhöht. Bei wiederholter Verabreichung gewöhnen sich die Tiere an die damit verbundene Belastung, so daß der NA-Umsatz absinkt. Das Ausmaß der Verringerung des MHPG-Gehalts ist abhängig von der Sedierung, bzw. lokomotorischen Aktivität der Tiere bei wiederholter Behandlung (Abb. 14). Die folgende Tab. 9 soll diese direkte Abhängigkeit der MHPG-Konzentration von der Aktivität der Ratten verdeutlichen.

Tab. 9: Beziehung von MHPG (% der Kontrollen) zur lokomotorischen Aktivität (Tagesgesamttaktivität/Stunde in % der Kontrollen) am 11. Tag der Behandlung.

	MHPG (%)	Impulse (%)
Hal (5 mg/kg)	71	78
ClP (50 ")	108	109
Carp (50 ")	119	117
Sulp (100 ")	119	125

Die HVA-Konzentrationen bleiben nach akuter und chronischer Verabreichung von Clozapin in allen hier untersuchten Gehirnteilen unverändert (siehe auch BÜRKI et al. 1974). Das dopaminerge System, das einerseits über die Rezeptorempfindlichkeit, andererseits über den Stoffwechsel gesteuert wird, scheint auf Clozapin weniger zu adaptieren, als auf Haloperidol. Denn Haloperidol zeigt dagegen eine starke Toleranzentwicklung beim Umsatz des DA (Abb. 22). Die anfangs ausgeprägt erhöhten HVA-Werte in den Gehirnteilen Striatum und limbisches System normalisieren sich im Verlauf der Behandlung. Die Entwicklung von Toleranz im striären DA-Umsatz nach wiederholter Verabreichung (7 Tage) von Haloperidol (3 mg/kg) wurde auch von ASPER et al. (1973) und von BÜRKI et al. (1974) beschrieben. Diese Autoren bestimmten HVA fluorimetrisch. SCATTON et al. (1975) bestimmten den DA-Umsatz direkt durch radioaktive Markierung (Inkubation striärer Gehirnstücke mit L-3,5-³H-Tyrosin). Auch sie gelangten zum Ergebnis eines re-

duzierten DA-Umsatzes nach 11-tägiger Haloperidol-Verabreichung (0,7 mg/kg s.c.). Mit Haloperidol behandelte Patienten zeigten im Liquor den höchsten HVA-Anstieg nach 5-tägiger Verabreichung. Im weiteren Verlauf der Behandlung verringerte sich der Anstieg wieder (SCHILKRUT et al. 1974).

Der Grund für diesen Rückgang des erhöhten DA-Metabolismus - und damit auch der Abnahme der Katalepsie bzw. EPM-Störungen beim Menschen (AYD 1971) nach chronischer Applikation - könnte durch verringertes Ansprechen der DA-Neuronen auf Neuroleptika bedingt sein (ASPER et al. 1973, VON VOIGTLÄNDER et al. 1975). Diese verringerte Reaktion auf Neuroleptika kommt durch eine Überempfindlichkeit des postsynaptischen DA-Rezeptors (BURKARD & BARTHOLINI 1974, SCATTON et al. 1975), gegenüber dem nach wie vor synthetisierten DA zustande, so daß auf diese Weise eine Überwindung der Neuroleptikablockade entsteht. Andererseits wäre die Erscheinung der Toleranzentwicklung nach Haloperidol-Gabe, ähnlich wie die fehlende kataleptische Aktivität nach Clozapin-Verabreichung, auch mit zwei unterschiedlich empfindlichen DA-Rezeptoren, die verschiedenen DA-Neuronsystemen angehören, zu erklären (s.o.).

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

In akuten und chronischen Experimenten wurde die Wirkung von Clozapin, Haloperidol, Carpipramin und Sulpirid auf den Umsatz der biogenen Amine im Rattengehirn und auf das Verhalten der Tiere (lokomotorische Aktivität, Katalepsie) untersucht. Zur Bestimmung des Umsatzes von DA und 5-HT wurden deren Endmetaboliten HVA und 5-HIAA im Gesamtgehirn und in den Gehirnteilen, Cortex, limbisches System und Striatum gaschromatographisch (ECD) gemessen. Der NA-Umsatz bzw. MHPG wurde nur im Gesamtgehirn bestimmt.

1. Spontane lokomotorische Aktivität

Die Aktivität der Tiere wurde mit einem Animex-Bewegungsmesser aufgezeichnet. Carpipramin und Sulpirid bewirkten sowohl akut als auch chronisch keine ausgeprägte Aktivitätsänderung der Tiere. Die Aktivität der mit Clozapin und Haloperidol behandelten Ratten war am ersten Tag, in der Wachphase, reduziert. Bei Haloperidol-Gabe war diese verringerte Aktivität auch noch nach einer Behandlung von 11 Tagen zu beobachten. Die sedierende Wirkung von Clozapin war nach dieser Zeit dagegen schon deutlich abgeschwächt.

2. Katalepsie und Muskelrelaxation

Nur nach Haloperidol-Gabe trat bei den Tieren Katalepsie auf. Clozapin bewirkte eine Erschlaffung der Muskeln, die bereits am 3. Behandlungstag signifikant zurückging.

3. Temperatur

Nach Carpipramin- und Sulpirid-Applikation war keine Veränderung der Temperatur festzustellen. Haloperidol und

Clozapin verursachten einen Temperaturabfall, der nach chronischer Behandlung der Tiere deutlich zurückging.

4. Einfluß auf den NA-Umsatz

MHPG steigt am 1. Tag der Behandlung nach allen vier Pharmaka leicht an. Diese Erhöhung blieb für Carpipramin und Sulpirid beim chronischen Experiment bestehen, wohingegen die Werte für mit Clozapin und Haloperidol behandelte Tiere abfielen.

5. Einfluß auf den Umsatz von 5-HT

Die Werte für 5-HIAA zeigten beim akuten Versuch in allen Gehirnteilen keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Kontrollen. Nach chronischer Gabe ist das Bild etwas differenzierter.

Cortex: Keine Veränderung.

Striatum: Signifikanter Anstieg nach Haloperidol, Sulpirid und Carpipramin. Anstiegstendenz nach Clozapin.

Limb. System: Signifikanter Anstieg nach Haloperidol und Sulpirid. Abfall nach Carpipramin (statistisch gesichert) und nach Clozapin (statistisch nicht gesichert).

Gesamthirn: Wie im limbischen System.

6. Einfluß auf den DA-Umsatz

Haloperidol und Clozapin bewirkten einen starken Anstieg der HVA in allen Gehirnteilen, der bei mit Haloperidol behandelten Tieren nach 11-tägiger Versuchsdauer abnahm. Der prozentuale Anteil der HVA nach Clozapin-Gabe im Vergleich zu Haloperidol war im limbischen System höher als im Striatum.

G. L I T E R A T U R

- ACKENHEIL, M. u. H. HIPPIUS: Psychotherapeutic drugs. Ed. E. USDIN in press.
- AGHAJANIAN, G.K. u. B.S. BUNNEY: Central dopaminergic neurons: neurophysiological identification and responses to drugs. In: Frontiers in Catecholamine Research. Ed.: E. USDIN, S.H. SNYDER, Pergamon Press, Oxford (1973); p. 643 - 648.
- u. B.S. BUNNEY: Dopaminergic and non-dopaminergic neurons of the substantia nigra: differential responses to putative transmitters. J. de Pharmacol. 5, Suppl.1, (1974) 56-57.
- AGRANOFF, B.W.: Neurotransmitters an synaptic transmission. Fed. Proc. 34, (1975) 1911-1914.
- ANDEN, N.E., B.E. ROOS u. B. WERDENIUS: Effect of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. Life Sc. 3 (1964) 149-158.
- A. DAHLSTRÖM, K. FUXE, K. CARLSSON, L. OLSON u. U. UNGERSTEDT: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiol. Scand. 67 (1966) 313-326.
- S.G. BUTCHER, H. CORRODI, K. FUXE u.U. UNGERSTEDT: Receptor activity and turnover of dopamine and nor-adrenaline after neuroleptics. Europ. J. of Pharmacol. 11 (1970) 303-314.
- G. BARTHOLINI, H. CORRODI, B. CSILLIK, E. de ROBERTIS, A. DRESSE, K. FUXE, M.A. GEREBTZOFF, J. GLOWINSKY, E. HANSSON, T. HÖKFELT, J. RENSON u. B. E. ROOS: Histological and molecular biochemistry. In: Modern Problems of Pharmacopsychiatry (Neurolept.). Ed.: J. BOBON u. P. JANSSEN; Karger, Basel (1970) p. 1-11.

- G. STOCK: Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. J. Pharm. Pharmac. 25 (1973) 346-348.
- ANGRIST, B.M. B. SHOPSIN u. S. GERSHON: The comparative psychotomimetic effects of stereoisomers of amphetamine. Nature 234 (1971) 152-154.
- ANGST, J., D. BENTE u. H. HIPPIUS: Das klinische Wirkungsbild von Clozapin. Pharmakopsychiatrie - Neuropsychopharmakologie 4 (1971) 201-211.
- ARNOLD, O.H., J. COLLARD, P. DENIKER, D. GINESTET, H. HIPPIUS, T.M. JTIŁ, F. LABHARDT, A.A. LEEDS, R. MONTANINI, G. MOROZOW, P. SIMON, A. VILLENEUVE: In: The Neuroleptics. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 5. Ed. D.P. BOBON, P.A. JANSSEN u. J. BOBON. Karger, Basel (1970).
- ASCHOFF, J.: Spontane lokomotorische Aktivität. Handbuch der Zoologie 11 (1962) 1-74.
- ASPER, H., M. BAGGIOLINI, H.R. BÜRKI, H. LAUENER, W. RUCH u. G. STILLE: Tolerance phenomena with neuroleptics: catalepsy, apomorphine stereotypies and striatal dopaminemetabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. Europ. J. of Pharm. 22 (1973) 287-294.
- ATHEN, D., D. BENTE, V. BIKADOROW, I. FEDER u. B. MÜLLER-OERLINGHAUSEN: Das klinische Wirkungsspektrum mittlerer und hoher Dosen von Carpipramin. Pharmakopsychiat. 7 (1975) 296-309.
- AYD, F.J.: In: Système Extrapyramidale et Neuroleptiques. Ed.: J.M. BORDELEAU; Edition Psychiatriques, Montreal (1961) p. 355-363.
- Neuroleptics and antiparkinsonian drugs. Int. Drug Ther. Newsletter 6 (1971) 33.
- BARTHOLINI, G., W. HAEFELY, M. JALFRE, H.H. KELLER u. A. PLETSCHER: Effects of clozapine on cerebral catecholaminergic neu-

- rone systems. Brit.J. of Pharmacol. 46 (1972) 736-740.
- H.H. KELLER u. A. PLETSCHER: Effect of neuroleptics on endogenous noradrenaline in rat brain. Neuropharmacol. 12 (1973) 751-756.
- BENTE, D., D.M. KOELLER, H. KOUFEN, A. PIETZCKER u. P.W. SCHULTE: Klinisch-statistische Untersuchung des Wirkungsbildes von Sulpirid, einem neuen Psychopharmakon. Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 107-111.
- BERTLER, A. u. E. ROSENGREN: Occurence and distribution of dopamine in brain and other tissues. Acta Physiol. Scand. 47 (1959) 350-361.
- BERZEWSKI, H., H. HELMCHEN, H. HIPPIUS, H. HOFFMANN u. S. KANOWSKI: Das klinische Wirkungsspektrum eines neuen Dibenzodiazepin-Derivates W 108/HF 1858: Clozapin. Arzneim.-Forsch. 19 (1969) 495-496.
- BLASCHKO, H.: Catecholaminbiosynthesis. Brit. Med. Bull. 29 (1973) 105-109.
- BORENSTEIN, P., C. CHAMPION, P. CUJO, F. GEKIEVE, C. OLIVENSTEIN u. P. KRAMARZ: Un psychotrope original: Le Sulpiride. Sem. Hop. 19 (1969) 1301-1314.
- BOWERS, M.B. jr.: Regional differences in HVA concentration after acute and chronic administration of anti-psychotic drugs. J. Pharm. Pharmacol. 26 (1974) 743-745.
- BRAESTRUP, C.: 3-methoxy-4-hydroxyphenylethanol in the rat brain. J. of Neurochem. 20 (1973) 519-527.
- Identification of free and conjugated MHPG in rat brain by GC and mass fragmentography. Anal. Biochem. 55 (1973) 420-431.
- BROWNSTEIN, M., J.M. SAAVEDRA u. M. PALKOVITS: Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat. Brain Res. 79 (1974) 431-436.

- BÜRKI, H.R., W.RUCH, H. ASPER, M. BAGGIOLINI u. G. STILLE:
Effect of single and repeated administration of
clozapine on the metabolism of dopamine and
noradrenaline in the brain of the rat. *Europ. J.
of Pharm.* 27 (1974) 180-190.
- E. EICHENBERGER, A.C. SAYERS u. T.G. WHITE:
Clozapine and the dopamine hypothesis of schizophre-
nia, a critical appraisal. *Pharmakopsych.* 8 (1975)
115-121.
- BURKARD, W.P. u. G. BARTHOLINI: Changes in activation of
adenylate cyclase and of dopamine turnover in rat
striatum during prolonged haloperidol treatment.
Experientia 30 (1974) 685-686.
- CARLSSON, A. u. M. LINDQUIST: Effect of chlorpromazine and
haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and
normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol.
Toxicol.* 20 (1963) 140-144.
- J.N. DAVIS, W. KEHR, M. LINDQUIST u. C.V. ATTACK:
Simultaneous measurement of tyrosine and tryptophan
hydroxylase activities in brain "in vivo" using an
inhibitor of the aromatic amino acid decarboxylase.
N. S. Arch. Pharm. 275 (1972) 153-168.
- W. KEHR u. M. LINDQUIST: Receptor mediated control
of dopamine-synthesis. In: *Neuropsychopharmacology*.
Ed.: J.R. BOISSIER, H. HIPPIUS u. P. PICHOT. *Ameri-
can Elsevier Publ. Comp. Inc. New York* (1975)
p. 468-471.
- Receptor mediated control of dopamine metabolism.
Modern Pharmacology - Toxicology 3 (1975) 49-65.
- CLEMENT-CORMIER, Y.C., J.W. KEBABIAN, G.L. PETZOLD u. P.
GREENGARD: Dopamine-sensitive adenylate cyclase in
mammalian brain: a possible site of action of anti-
psychotic drugs. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71 (1974)
1113-1117.

- CLEMENT-CORMIER, Y.C., R.G. PARRISH, G.L. PETZOLD, J.W. KEBABIAN u. P. GREENGARD: Characterisation of a dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat caudate nucleus. *J. of Neurochem.* 25 (1975) 143-149.
- COLLARD, L.: Le sulpiride, un neuroleptique singulier, anti-autistique et thymoanaleptique. *Sem. Hop.* 48 (1969) 3028-3033.
- CONNELL, H.P.: Amphetamine psychosis. Chapman & Hall, London (1958).
- COSTALL, B., R.J. NAYLOR: Mesolimbic involvement with behavioral effects indicating antipsychotic activity. *Europ. J. of Pharmacol.* 27 (1974) 46-58.
- CROW, T.J., J.F.W. DEAKIN u. A. LONGDEN: Do antipsychotic drugs act by dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens? *Proceedings of the B.P.S.* (1975) 295P-296P.
- DELAY, J., P. DENIKER u. J.M. HARL: Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann. Med. Psychol.* 110 (1952) 267-273.
- P. DENIKER: Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In: *Psychotropic drugs*. Ed.: S. GARATTINI u. V. GHETTI, Amsterdam Elsevier (1957) p. 485-501.
- DELVOYE, P., H.-D. TAUBERT, M. L'HERMITE u. C. ROBYN: Effets de l'hyperprolactinémie induite par le sulpiride sur les sécrétions des gonadotrophines et de progesterone. *J. de Pharmacol.* 5 Suppl. 2 (1974) 25.
- DENIKER, P., P. PERON-MAGNAN, D. GINESTET, H. LOO u. L. COLONNA: Essais préliminaires de la carpipramine composé apparenté aux antidépresseurs et aux neuroleptiques. *Thérapie* 27 (1972) 177.
- DOUGLAS, R.J.: The hippocampus and behaviour. *Psychological*

Bull. 67 (1967) 416-422.

DZIEDZIC, S.W. u. S.E. GITLOW: Cerebrospinal fluid homovanillic-acid and isohomovanillic-acid: a gas-liquid chromatographic method. J. of Neurochem. 22 (1974) 333-335.

ECKMANN, F.: Klinische Untersuchungen mit Sulpirid bei lang-jährig hospitalisierten schizophrenen Kindern. Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 993-994.

FALCK, B., N.A. HILLARP, G. THIEME u. A. TORP: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J. Histochem. Cytochem. 10 (1962) 348-354.

- Observations on the possibilities of the cellular localisation of monoamines by a fluorescence method. Acta Physiol. Scand. 56 Suppl. 197 (1962).

FEINBERG, A.P. u. S.H. SNYDER: Phenothiazine drugs: Structure activity relationships explained by a conformation that mimics dopamine. Proc. Nat. Acad. Sci. 72 (1975) 1899-1903.

FRIEDHOFF, A.J. u. E. van WINKLE: Isolation and characterisation of a compound from the urine of schizophrenics. Nature 194 (1962) 897-898.

FONTAINE, O., PH. LIBON u. M. RICHELLE: Action of a new psychotropic drug (sulpiride) on avoidance behaviour in rats. Psychopharmacol. 39 (1974) 309-314.

FUXE, K. u. N.E. ANDEN: Studies on central monoamine neurons with special reference to the nigrostriatal dopamine neurone system. In: Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia. Ed.: E. COSTA, L.J. COLE, M.D. YAHR. Raven Press, New York (1966) p. 123-130.

- T. HÖKFELT u. U. UNGERSTEDT: Localisation of indol-alkylamines in CNS. Advanc. Pharmacol. 6A (1968) 235-251.

- T. HÖKFELT, U. UNGERSTEDT: Morphological and functional aspects of central monoamine neurons. *Int. Rev. Neurobiol.* 13 (1970 a) 93-126.
- T. HÖKFELT, G. JONSSON u. U. UNGERSTEDT: Fluorescence microscopy in neuroanatomy. In: *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*. Ed.: W.J.H. NAUTA, S.O.E. EBBESSON, Springer, Berlin (1970 b) p. 275-314.
- T. HÖKFELT, O. JOHANSSON, G. JONSSON, P. LIDBRINK u. A. LJUNGDAHL: The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for meso-cortico dopamine neurons. *Brain Res.* 82 (1974) 349-355.
- L.F. AGNATI, T. HÖKFELT, G. JONSSON, P. LIDBRINK, A. LJUNGDAHL, A. LOFSTRÖM u. U. UNGERSTEDT: The effect of dopamine receptor stimulating and blocking agents on the activity of supersensitive dopamine receptors and on the amine turnover in various dopamine nerve terminal systems in the rat brain. *J. Pharmacol.* 6 (1975) 117-129.
- GAL, E.M., J.C. ARMSTRONG u. B. GINSBERG: The nature of in vitro hydroxylation of l-tryptophan by brain tissue. *J. Neurochem.* 13 (1966) 643-654.
- A.E. ROGGEVEEN u. S.A. MILLARD: DL-(2-¹⁴C)p-chloro-phenylalanin as an inhibitor of tryptophan-5-hydroxylase. *J. of Neurochem.* 17 (1970) 1221-1235.
- GESSA, G.L., G. BIGGIO, L. VARGIU, F. NAPOLEONE u. A. TAGLIA-MONTE: Noradrenaline and dopamine concentrations in the cerebral cortex of man, monkeys and other mammals. *Experientia* 30 (1974) 1295-1296.
- GROSS, H. u. E. LANGNER: Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitbandneuroleptikums der Dibenzodiazepin-Gruppe. *Wien. Med. Wschr.* 116 (1966) 814-816.
- HAASE, H.J. u. P.A.J. JANSSEN: In: *The Action of Neuroleptic*

- Drugs. Part I. North Holland Publ. Co., Amsterdam (1965)
p. 1-143.
- L. FLORU u. F. ULRICH: Clinical neuroleptic investigation of N-((1-ethyl-pyrrolidine-2-yl)methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzamide, the neuroleptic Sulpiride (Dogmatil) using acute schizophrenics. Int. Pharmacopsychiatry 9 (1974) 77-94.
 - HEISS, W.D., u. J. HOYER: Dopamine receptor blockade by neuroleptic drugs in Aplysia neurones. Experientia 30 (1974) 1318-1320.
 - HERMAND, E., J. LEONARDELLI, G. TRAMU: Mecanisme hypothalamique de l'action antioovulatoire du Sulpiride. J. de Pharmacol. 5 Suppl. 2 (1974) 42.
 - HIPPIUS, H.: Vortrag auf W.P.A. Symposium über "Treatment and Rehabilitation in Psychiatry." Istanbul (1970).
 - HÖKFELT, T., A. LJUNGDAHL, K. FUXE u. O. JOHANSSON: Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Science 184 (1974) 177-179.
 - HORN, A.S. u. S.H. SNYDER: Chlorpromazine und dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. Proc. Nat. Acad. Sc. 68 (1971) 2325-2328.
 - A.C. CUELLO u. R.J. MILLER: Dopamine in the mesolimbic system of the rat brain: endogenous levels and the effects of drugs on the uptake mechanism and stimulation of adenylate cyclase activity. J. of Neurochem. 22 (1974) 265-270.
 - M.L. POST u. O. KENNARD: Dopamine receptor blockade and the neuroleptics; a cristallographic study. J. Pharm. Pharmac. 27 (1975) 553-563.
 - HORNYKIEWCZ, O.: Dopamine(3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol. Rev. 15 (1966) 925-964.
 - HUBER, H.: Persönliche Mitteilung (1975)

- JANOWSKY, D.S., M.K. EL-YOUSEF, J.M. DAVIS u. H.J. SEKERKE:
Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous
administration of methylphenindate. Arch. Gen. Psych.
28 (1973) 185-194.
- JANSSEN, P.A.J.: Vergleichende pharmakologische Daten über
sechs neue basische 4-Fluorobutyrophenon-Derivate:
Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Methylperidid,
Haloperidid und Dipiperon. 1. und 2. Mitteilung.
Arzneim.-Forsch. 11 (1961) 819-824 und 932-938.
- C. NIEMEGEREERS u. K. SCHELLEKENS: Is it possible to
predict the clinical effects of neuroleptic drugs
(major tranquillizers) from animal data? Arzneim.-
Forsch. 15 (1965) 104-117.
 - The pharmacology of haloperidol. Intern. J. Neuro-
psychiat. 3 (1967) 10.
- JULOU, L., M.C. BARDONE, R. DUCROT, B. LAFFARQUE, G. LOISEAU:
Comparison des effets des neuroleptiques dans divers
tests, en administration unique et en administrations
répétées. Hypothèse sur la signification des tests
utilisés et leur valeur prévisionnelle. In: Neuro-
psychopharmacology Proceedings, V. Congress of CINP,
Wash.D.C. Ed: H. BRILL, Excerpta Medica, Amsterdam
(1967) p. 293-303.
- KAROBATH, M. u. H. LEITICH: Antipsychotic drugs and dopamine-
stimulated adenylate cyclase prepared from corpus
striatum of rat brain. Proc. Nat. Acad. Sc. 71 (1974)
2915-2918.
- Tricyclic antidepressive drugs and dopamine-sensitive
adenylate cyclase from rat brain striatum. Europ. J.
of Pharm. 30 (1975) 159-163.
- KATO, R., Y. SATO u. K. SHIMOMURA: Sulpiride as an anti-
dopaminergic agent. J. of Pharmacol. 5 Suppl. 2
(1974) 48-49.

- KAUFMAN, S. u. S. FRIEDMAN: Dopamin- β -hydroxylase. Pharmac. Rev. 17 (1965) 71-100.
- KEBABIAN, J.W., G.L. PETZOLD u. P. GREENGARD: Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the dopamine receptor. Proc. Nat. Acad. Sc. 69 (1972) 2145-2149.
- O'KEEFE, R., D.F. SHARMAN u. M. VOGT: Effect of drugs used in psychoses on cerebral dopamine metabolism. Brit. J. Pharmac. 38 (1970) 287-304.
- KEHR, W., A. CARLSSON, M. LINDQUIST, T. MAGNUSSON u. C. ATTACK: Evidence for a receptor mediated feedback control of striatal tyrosine hydroxylase activity. J. Pharm. Pharmacol. 24 (1972) 744-746.
- KELLER, H.H., G. BARTHOLINI u. A. PLETSCHER: Increase of MHPG in rat brain by neuroleptic drugs. Europ. J. of Pharmacol. 23 (1973) 183-186.
- KETY, S.S.: Biochemical theories of schizophrenia. Science 129 (1959) 1528-1532.
- KIMBLE, D.P.: Hippocampus and internal inhibition. Psychological Bull. 70 (1968) 285-295.
- KLAWANS, H.L.: The pharmacology of tardive dyskinesias. Am. J. Psych. 130 (1973) 82-86.
- LAVILLE, C. u. J. MARGARIT: Activité antiémétique du Sulpiride vis à vis des divers poisons émétisants chez le chien. C. R. Soc. Biol. 162 (1968) 869-874.
- LEVITT, M., S. SPECTOR, A. SJOERDSMA u. S. UDENFRIEND: Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea-pig heart. J. Pharmac. Exp. Ther. 148 (1965) 1-8.
- LLOYD, K.G., H. STADLER u. G. BARTHOLINI: Dopamine and acetylcholine neurons in striatal and limbic structures: effect of neuroleptic drugs. Frontiers in Catecholamine Research. Pergamon Press, Oxford (1973) p. 777-779.

- MATTHYSSE, S.: Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? Fedn. Proc. Fedn. Am., Soc. Exp. Biol. 32 (1973) 200-205.
- MATUSSEK, N.: Das depressive Syndrom. Ed. H. HIPPIUS, H. SELBACH, Urban & Schwarzenberg, München (1969).
- Biochemie der Depression. J. of Neural Transm. 33 (1972) 223-234.
- MEITES, J. u. J. CLEMENS: Hypothalamic control of prolactin secretion. Vitam. and Horm. 30 (1972) 165-221.
- MILLER, R.J. u. C.R. HILEY: Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced parkinsonism. Nature 248 (1974) 596-597.
- MOIR, A.T.B. u. D. ECCLESTON: The effects of precursors loading in the cerebral metabolism of 5-hydroxyindoles. J. of Neurochem. 15 (1968) 1093-1108.
- NAKANISHI, M., T. TSUMAGARI, T. OKADA u. Y. KASE: Pharmacological studies on 5-(3-(4-Piperidino-4-carbamoyl-piperidino)-propyl)-10,11-dihydro-5(H)-diben-(b,f)-azepine (carpipramine) Dihydrochlorid, a new psychotropic agent. Arzneim.-Forsch. 18 (1968) 1435-1441.
- NYBÄCK, H. u. G. SEDVALL: Effects of chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in brain. J. Pharmac. Exp. Ther. 162 (1968) 294-301.
- PLETSCHER, A., K.F. GEY u. W.P. BURKARD: Effect of neuroleptics on the cerebral metabolism of catecholamines. In: Toxicity and side effects of psychotropic drugs. Excerpta Medica Int. Congress Series 145 (1967) 98-106.
- The impact of monoamine research on drug development. In: Frontiers in Catecholamine Research. Ed. E. USDIN u. S.H. SNYDER, Pergamon Press (1973) p. 27-37.

- VAN PRAAG, H.M.: Neuroleptics as a guideline to biological research in psychotic disorders. *Comprehens. Psych.* 16 (1975) 7-22.
- PRESTON-WEST, A.: Interaction of low-dose amphetamine use with schizophrenia in outpatients: 3 case reports. *Americ. J. Psychiat.* 131 (1974) 321-323.
- FAAB, A.: Mündl. Mitteilung (1974).
- RANDRUP, A. u. J. MUNKVAD: Special antagonism of amphetamine induced abnormal behaviour. *Psychopharmacol.* 7 (1965) 416-422.
- RESELLI, A., D. LUCCHINI u. A. GLÄSSER: Stimulation by sulpiride, chlorpromazine and haloperidol of dopamine turnover in the cerebral cortex of the rat. *Pharmacol. Res. Com.* 7 (1975) 409-419.
- VAN ROSSUM, J.M., J.R. BOISSIER, P.A.J. JANSSEN, L. JULOU, D.M. LOEW, J. MØLLER-NIELSEN, J. MUNKVAD, A. RANDRUP, G. STILLE u. D.H. TEDESCHI: Pharmacology of neuroleptic drugs. In: *Modern Problems of Psychopharmacology (Neuroleptics)*. Ed: J. BOBON, P. JANSSEN. S. Karger, Basel (1970) 23-33.
- SAYERS, A.C., H.R. BÜRKI, W. RUCH u. H. ASPER: Neuroleptic induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat, as a model of tardive dyskinesias. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine. *Psychopharmacol.* 41 (1975) 97-104.
- SCATTON, B., C. GARRET u. L. JULOU: Acute and subacute effects of neuroleptics on dopamine synthesis and release in the rat striatum. *N.S. Arch. Pharmacol.* 289 (1975) 419-434.
- SCHANBERG, S.M., G.R. BREESE, J.J. SCHILDKRAUT, E.K. GORDON u. I.J. KOPIN: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate in brain and cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 17 (1968 a) 2006-2008.

- J.J. SCHILDKRAUT, G. R. BREESE u. I. J. KOPIN:
Metabolism of normetanephrine-³H in rat brain. Identification of conjugated MHPG as the major metabolite. Biochem. Pharmac. 17 (1968 b) 247-254.
- SCHILKRUT, R., M. ACKENHEIL, E. EBEN, J. RAESE u. E. RÜTHER:
Effect of haloperidol treatment on metabolites of biogenic amines, extrapyramidal and psychopathological symptoms. J. Pharmacol. 5 (1974) 90.
- SEDVALL, G. u. H. NYBÄCK: Effect of clozapine and some other antipsychotic agents on synthesis and turnover of dopamine formed from ¹⁴C-tyrosine in mouse brain. Joint E.B.B.S.-Ic.F.P.B. Workshop Meeting, Jerusalem (1972).
- SHARMAN, D.F.: Glycol metabolites of noradrenaline in brain tissue. Brit. J. Pharmac. 36 (1969) 523-534.
- Catabolism of Catecholamines. Brit. Med. Bull. 29 (1973) 110-115.
- SHEPPARD, H. u. Ch.R. BURGHARDT: The dopamine-sensitive adenylate cyclase of rat caudate nucleus. Molec.Pharm. 10 (1974) 721-726.
- SJÖQUIST, B., J. DAILEY, G. SEDVALL u. E. ÅNGARD: Massfragmentographic assay of HVA in brain tissue. J. of Neurochem. 20 (1973) 729-733.
- SNYDER, S.H.: In: The Neurosciences Third Study Program. Ed.: F.O. SCHMITT, F.G. WORDEN; MIT Press, Cambridge Mass. (1974) 721-732.
- STADLER, H., K.G. LLOYD u. G. BARTHOLINI: Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine. Brain Res. 55 (1973) 476-480.
- K.G. LLOYD, G.BARTHOLINI: Dopaminergic inhibition of striatal cholinergic neurons: synergistic blocking action of gamma-butyrolactone and neuroleptic drugs. N.S. Arch. Pharmacol. 283 (1974)

129-134.

- STEIN, L.: Neurochemistry of reward and punishment: some implications for the ethiology of schizophrenia. J. Psych. Res. 8 (1971) 345-360.
- STILLE, G.: Die Neuroleptikatherapie der Schizophrenie in pharmakologischer Sicht. Schweiz. Med. Wsch. 99 (1969) 1645-1652 und 1690-1693.
- H. LAUENER u. E. EICHENBERGER: The pharmacology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo (b,e) (1,4) diazepine (clozapine). Farmaco 26 (1971) 603-625.
 - Einfluß psychotroper Substanzen auf neurophysiologische Parameter bei Versuchstieren. Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 1051-1057.
- SVENSSON, T.H. u. G. THIEME: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. Psychopharmacol. 14 (1969) 157-163.
- TAESCHLER, M., A. FRANCHAMPS u. A. CERLETTI: Zur Bedeutung verschiedener pharmakodynamischer Eigenschaften der Phenothiazinderivate für ihre klinische Wirksamkeit. Psychiat. Neurol. 139 (1960) 85-104.
- Zur Pharmakologie psychoaktiver Wirkstoffe. Münch. Med. Wschr. 102 (1960) 1000-1005.
- TAGLIAMONTE, A., G. DE MONTIS, M. OLIANAS, L. VARGIU, G.U. CORSINI u. G.L. GESSA: Selective increase of brain dopamine synthesis by sulpiride. J. of Neurochem. 24 (1975) 707-710.
- THIERRY, A.M., L. STINUS, G. BLANC u. J. GLOWINSKY: Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. Brain Res. 50 (1973 a) 230-234.
- G. BLANC, A. SOBEL, L. STINUS u. J. GLOWINSKY: Dopaminergic terminals in the rat cortex. Science 182 (1973 b) 499-501.

- TORREY, E.F. u. M.R. PETERSON: Schizophrenia and the limbic system. The Lancet 19 (1974) 942-946.
- TRABUCCHI, M., R. LONGONI, P. FRESIA, u. P.F. SPANO:
Sulpiride: a study of the effects on dopamine receptors in rat neostriatum and limbic forebrain. Life Sc. 17 (1975) 1551-1556.
- UDENFRIEND, S. u. S. TITUS: The 5-hydroxyindole pathway of tryptophan metabolism. In: Amino acid metabolism. Ed.: W.D. Mc ELROY u. B. GLASS; John Hopkins Press, Baltimore (1955) 945-949.
- VON VOIGTLÄNDER, P.F., E.G. LOSEY u. H.J. TRIEZENBERG: Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. J. of Pharm. and Exp. Ther. 193 (1975) 88-94.
- WISE, C.D. u. L. STEIN: Dopamine- β -hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. Science 181 (1973) 344-347.
- WYATT, R.J., B.A. TERMINI u. J. DAVIS: Biochemical and sleep studies of schizophrenia: a review of the literature 1960-1970. Schiz. Bull. 4 (1971) 10-66.
- WYATT, R.J., M.A. SCHWARTZ, E. ERDELYI u. J.D. BARCHAS:
Dopamine- β -Hydroxylase activity in brains of chronic schizophrenic patients. Science 187 (1975) 368-370.
- ZEMAN, W. u. J.R. MAITLAND-INNES: Craigies Neuroanatomy of the Rat. Academic Press, New York, London (1963).

LEBENS LAUF

Am 21. Dez. 1946 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Hermann Blatt und seiner Ehefrau Rosa, geb. Schmid, in München geboren. Von 1953 - 1957 besuchte ich die Grundschule in Gräfelfing, Landkreis München. Anschließend das Realgymnasium Gräfelfing; dort legte ich im Juli 1966 das Abitur ab. Im Wintersemester 1966 begann ich mit dem Biologiestudium an der Universität München. Zum Sommersemester 1968 ging ich an die Universität Würzburg und kehrte zur Vordiplomprüfung 1969 zurück. Die Hauptdiplomprüfung legte ich 1972 ab. 1972 - 1973 fertigte ich am Institut für Physiologische Chemie der Universität München meine Diplomarbeit an, mit dem Thema: Versuche zur Charakterisierung von Vorläufern der Transfer-Ribonukleinsäure in Brauereihefe. Im Herbst 1973 begann ich an der Universitätsnervenklinik die vorliegende Promotionsarbeit, deren praktischer Teil Anfang 1976 abgeschlossen war. 1974 habe ich geheiratet und wohne seit dem Sommer 1976 in Bayreuth. Am 1.10.1976 wurde meine Tochter Irmela geboren.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str.9b · Tel. 0951/5 44 14